

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1922-1923 — N° 58

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
VACCINOTHÉRAPIE ANTIGONOCOCCIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 20 Décembre 1922

PAR

Maurice-Jules-Antoine GUEUTIER

*Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Médecin de 2^e classe de la Marine*

Né à Ranes (Orne), le 27 Octobre 1895

Examineurs de la Thèse	{	MM. POUSSON, professeur, <i>Président.</i>	}	<i>Juges.</i>
		PACHON, professeur		
		GUYOT, professeur		
		DELAUNAY, agrégé		

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. TAILLEBOURG FILS
80 bis, Cours de l'Argonne

1922

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1922-1923 — N° 58

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
VACCINOTHÉRAPIE ANTIGONOCOCCIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 20 Décembre 1922

PAR

Maurice-Jules-Antoine GUEUTIER

*Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Médecin de 2^e classe de la Marine*

Né à Ranes (Orne), le 27 Octobre 1895



Examineurs de la Thèse { MM. POUSSON, professeur, *Président*,
PACHON, professeur }
GUYOT, professeur } *Juges*.
DELAUNAY, agrégé }

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. TAILLEBOURG FILS
80 bis, Cours de l'Argonne

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS. Doyen

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES, GUILLAUD.

PROFESSEURS

MM.		MM.	
Clinique médicale	ARNOZAN.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	CASSAET.	Médecine expérimentale	FERRÉ.
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique	LAGRANGE.
id.	VILLAR.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	DENUCÉ.
Pathologie et thérapeutique générales	CRUCHET.	Clinique gynécologique	BEGOUIN.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clinique médicale des maladies des enfants	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale	DENIGÈS.
Anatomie	PICQUÉ.	Physique pharmaceutique	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des malad. exotiques	LE DANTEC.
Physiologie	PACHON.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	W. DUBREUILH.
Hygiène	AUCHÉ.	Clinique des maladies des voies urinaires	POUSSON.
Médecine légale et déontologie	VERGER.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE.
Physique biologique et clin. d'électr. médicale	BERGONIÉ.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURE.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	BARTHE.
Botanique et matière médicale	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	SELLIER.
Pharmacie	DUPOUY.		

MM. PRINCETEAU (Anatomie) — GUYOT (Pathologie externe) — LABAT (Pharmacie)

CARLES (Thérapeutique et pharmacologie) — PETGES (Vénérologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
Anatomie et embryologie	N.	Médecine générale	CREYX.
Histologie	LACOSTE (chargé).	id.	MICHELEAU.
Physiologie	DELAUNAY.	Maladies mentales	PERRENS.
Anatomie pathologique	MURATET.	Médecine légale	LANDE.
Parasitologie et sciences naturelles	R. SIGALAS (chargé).	Chirurgie générale	ROCHER.
id.	N.	id.	DUVERGEY.
Physique biologique et médicale	RÊCHOU.	id.	PAPIN.
Chimie biologique et médicale	N.	Obstétrique	PERY.
Médecine générale	MAURIAC.	id.	FAUGÈRE.
id.	LEURET.	Ophtalmologie	TEULIÈRES.
id.	DUPÉRIÉ.	Pharmacie	N.

CHARGÉS DE COURS

MM.		MM.	
Clinique dentaire	CAVALIÉ.	Puériculture	ANDERODIAS.
Médecine opératoire	VENOT.	Démonstrations et préparations pharmaceutiques	LABAT.
Accouchements	FAUGERE.	Chimie	RANGIER.
Ophtalmologie	CABANNES.	Pathologie interne	CREYX.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les invalides de guerre et les infirmes MM. ROCHER.

Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A LA MÉMOIRE DE MES CAMARADES
L. LHOTELIER, H. LEBRETON, J. GUYOMARD
MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

A MON PREMIER MAÎTRE
LE DOCTEUR HENRI DELIVET
CHIRURGIEN
ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

AU DOCTEUR ANDRÉ DEMONCHY

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE PARIS

LE PROFESSEUR H. HARTMANN

LE PROFESSEUR A. CHAUFFARD (externat)

LE DOCTEUR LEGRY

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ ET DE LA MARINE

A Monsieur le Docteur Bellot

MÉDECIN GÉNÉRAL DE 1^{re} CLASSE DE LA MARINE
DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A Monsieur le Docteur Aurégan

MÉDECIN EN CHEF DE 1^{re} CLASSE DE LA MARINE
SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A Monsieur le Professeur agrégé P. Mauriac

MÉDECIN DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur A. Pousson

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES DES VOIES URINAIRES
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX
CHIRURGIEN DES HOPITAUX
MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
ET DE LA SOCIÉTÉ DE CHIRURGIE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

AVANT-PROPOS

Nous ne voudrions pas commencer ce travail sans avoir remercié ceux qui ont bien voulu nous guider dans nos études.

Au début de l'année, en janvier 1921, nous avons entrepris de faire des recherches sur la cytologie de certains crachats, dans le laboratoire de M. le Docteur Piéchaud, à Bel-Air ; mais les résultats ne répondirent point à nos espérances, et, en juillet dernier, force nous fut de tout abandonner. Mais, si nous n'avons pu faire une thèse sur cet intéressant sujet, nous avons du moins reçu de M. le Docteur Piéchaud de précieux enseignements dont nous lui sommes particulièrement reconnaissant.

C'est à Bel-Air que nous avons surtout appris à connaître M. le Professeur Cruchet, qui, plus d'une fois, nous fit l'honneur de s'intéresser à nos modestes travaux ; qu'il veuille bien voir ici le témoignage de notre profonde gratitude.

M. le Professeur Pierre Mauriac nous accueillit dans son laboratoire de l'Hôpital Saint-André pendant nos études à Bordeaux ; jamais sa bienveillance à notre égard ne se lassa, qu'il nous permette de lui apporter l'hommage de notre reconnaissance.

Nous remercions tout particulièrement M. le Professeur Petges qui nous a permis de publier deux observations lui appartenant, et dont les conseils judicieux furent pour nous du plus grand secours.

Le Docteur L. Servantie, chef adjoint du laboratoire des services hospitaliers de l'Hôpital Saint-André, fut pour nous un ami précieux; c'est grâce à sa connaissance profonde du laboratoire qu'il nous fut possible de mener à bien cette thèse, nous le remercions sincèrement d'avoir bien voulu nous prêter son concours.

Enfin, nous sommes particulièrement heureux de remercier ici M. le Professeur Pousson, du grand honneur qu'il nous fit en acceptant la présidence de cette thèse, et nous le prions de bien vouloir agréer l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION

La blennorrhagie dont la propagation a été favorisée par la guerre est devenue aujourd'hui un véritable fléau social contre lequel les différents Etats s'efforcent de lutter. Dans cette lutte, la prophylaxie surtout a été envisagée : éduquer la masse pour lui apprendre à éviter le mal, et celui-ci déclaré, ne pas commettre les fautes habituelles qui prolongent la maladie, la font passer à la chronicité, aident à sa propagation. Mais n'est-ce pas faire une bonne prophylaxie que guérir ou tout au moins rechercher la meilleure thérapeutique, celle qui donne le minimum d'échecs.

Si l'on en croit les statistiques récentes, la blennorrhagie épargne peu d'hommes. Pour Lebreton, 60 à 80 % des sujets présumés guéris sont restés des porteurs de germes. Pour Næggerath, sur 1000 hommes mariés, 800 sont capables d'inoculer leur compagne ; Hudelo, dans le *Traité de Médecine* de Vidal, Roger, Tessier, prétend que globalement on peut admettre que 20 femmes sur 100 sont contaminées. Ces chiffres impressionnants sont sans doute un peu forts, en particulier ceux de Næggerath ; ne pourrait-on les expliquer par des séries malheureuses, et faire remarquer que la clientèle d'hôpital, qui sert à établir les statistiques, ne montre qu'une partie de la population : la

plus atteinte Janet, également, exagère lorsqu'il place la blennorragie immédiatement après la tuberculose, avant le cancer : « Car le cancer s'attaque à ceux qui ont déjà rempli leur rôle, tandis que les maladies vénériennes s'adressent à l'élite de la race, stérilisent ou vicient la semence des jeunes gens, en pleine force, au moment même où ils devraient se reproduire. » (*Journ. d'Urologie* 1913, p. 221).

La blennorragie n'est pas la maladie grave qu'on a voulu dire, le plus souvent elle reste bénigne, surtout si elle est bien soignée ; et pris à temps, la plupart des sujets guérissent. Cependant, il ne faut la juger ni avec l'optimisme de ceux qui la considèrent comme une maladie nécessaire et sans gravité, ni avec le pessimisme de ceux qui la jugent d'après les souvenirs cuisants qu'elle leur a laissés.

Les conclusions de Lebreton et de Nøggerath ont eu du moins l'avantage de faire réfléchir ceux qui traitent la blennorragie comme une maladie sans importance. Mais la chaude-pisse n'est pas une maladie incurable et il ne faut pas considérer son traitement comme une mare stagnante.

Une méthode nouvelle est née, dont il est beaucoup question. Certains ont voulu voir en elle une thérapeutique stérilisante, appelée à détrôner toutes les autres méthodes ; d'autres lui refusent toute efficacité. En réalité la vaccinothérapie n'a pas répondu aux premières espérances. Mais nous voulons montrer que, cependant elle repose sur des bases théoriques sérieuses : mieux que toute autre méthode, elle s'attaque à la blennorragie, maladie générale ; faite correctement, avec des doses suffisantes, elle provoque dans l'organisme des réactions dites d'immunité, et nous verrons ce qu'il faut entendre par ce terme.

L'étude des principaux vaccins et des bases sur lesquelles ils reposent nous amènera tout naturellement à décrire la préparation d'un vaccin type, et les réactions

données par ce vaccin. L'étude clinique de quelques cas traités par des auto-vaccins nous permettra de tirer des conclusions de cette étude.

Avant d'exposer l'étude de la vaccinothérapie antigonococcique, nous montrerons par une courte revue des méthodes classiques de traitement, qu'il n'est pas superflu de chercher une amélioration dans le traitement de la gonorrhée.

Thérapeutique classique de la Blennorragie

Quelles sont les méthodes classiques de traitement de la blennorragie, tout au moins celles qui ont fait leurs preuves ?

Bien avant la découverte des vaccins de Wright, on traitait avec succès la blennorragie, et la bactériothérapie n'a été qu'une arme nouvelle, ajoutée au formidable arsenal thérapeutique, mis à la disposition des praticiens, pour la cure de cette affection banale par sa fréquence.

Une méthode séduisante est la méthode abortive, préconisée autrefois par Diday, remise aujourd'hui en honneur par Janet. Elle est de mise lorsque le malade se présente au médecin dans les quarante-huit heures qui suivent la contamination. Malheureusement, la plupart des malades arrivent trop tard, et la méthode très incertaine dans ses résultats, n'est pas sans dangers.

C'est pourquoi un grand nombre de médecins abandonnent de parti pris le traitement abortif, et s'attaquent à l'urétrite confirmée. Deux écoles sont ici en présence : celle des *antiphlogistiques* ayant pour pères Diday et Fournier, l'autre qui attaque d'emblée l'infection *par les antiseptiques* et vise à détruire le gonocoque dans tous ses repaires.

Antiphlogistiques. — Le médecin n'a que l'embarras du choix dans la liste des balsamiques; trois cependant sont surtout en faveur : le copahu, le cubèbe, le santal.

Mais tous les balsamiques ont ceci de commun, leur action inconstante sur l'écoulement; pris trop tôt, selon Le Fur, ils suppriment le pus sans supprimer les microbes; ceux-ci vont coloniser dans la profondeur, entretiennent des gouttes rebelles et n'attendent qu'une occasion favorable pour retrouver leur virulence première et repiquer sur le malade ou ses partenaires.

Aux balsamiques, les injections à la seringue sont ajoutées lorsque l'urètre postérieur reste indemne. Mais bien souvent, si celui-ci est resté sain, l'injection faite par un malade brutal se charge de le contaminer; aussi beaucoup d'auteurs préfèrent-ils les grands lavages urétro-vésicaux, sans sonde, faits avec cet excellent antiseptique qu'est le permanganate. A la période de déclin de l'urétrite, ils font merveille à condition qu'ils ne soient pas confiés au malade. Mais le grand lavage est d'une technique délicate; il faut savoir nettoyer le méat, puis pousser le liquide de plus en plus profondément, en lavant l'urètre portion par portion pour éviter de contaminer les parties encore indemnes. Aussi les balsamiques restent-ils le traitement de choix des malades peu fortunés, dont les occupations ne permettent pas de fréquentes visites au médecin.

Le traitement antiseptique dit suppressif emploie surtout deux méthodes. A la période de début, si aucun signe clinique n'indique l'atteinte de l'urètre postérieur, l'injection à la seringue faite avec les sels d'argent, le permanganate, la résorcine, l'iode etc., donne de bons résultats; mais, comme nous l'avons dit, si l'injection est mal faite, l'infection s'étend en surface, gagne le cul-de-sac du bulbe, franchit le sphincter et envahit l'urètre postérieur dans 60 % des cas pour Finger, dans 75 % pour Guiard. A la période d'état, les grands lavages uretro-vésicaux sont de mise.

Il vaut mieux employer les grands lavages uréthro-vésicaux, longtemps poursuivis, et faits avec un antiseptique faible : le permanganate, par exemple. Mais le grand lavage a lui aussi un certain nombre d'échecs à son actif et ne peut être que très rarement confié au malade; il demande un matériel encombrant et n'est pas discret.

Lacombe, en 1918, a publié dans la *Presse médicale* un traitement original de l'urétrite aiguë et chronique, et destiné à porter atteinte aux gonocoques « retranchés dans les dépressions de l'urètre, dans les lacunes de Morgagni. » Lacombe emploie un antiseptique gazeux, le gaz sulfureux, obtenu en mélangeant extemporanément dans une seringue deux solutions : l'une d'acide picrique à 6/1000, l'autre d'hyposulfite de soude anhydre à 17/1000, dans la proportion de 4 cc. d'acide picrique pour 1 cc. d'hyposulfite. On soumet ainsi « la muqueuse de l'urètre à l'inhalation par pression d'un corps gazeux puissamment antiseptique, non caustique pour les éléments anatomiques de cette muqueuse, facilement dosable et maniable. »

Malheureusement, dans la *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, Denigès fait une grave critique à cette méthode. Il ne conteste nullement les résultats cliniques obtenus par l'auteur, mais il conteste que l'efficacité de cette méthode « s'explique par la formation d'anhydride sulfureux agissant sous forme gazeuse. . . , puisqu'aucune trace de SO^2 ne peut, dans les conditions du traitement, se séparer, sous forme de gaz, du liquide où il prend naissance. »

L'iode colloïdal en suspension huileuse, ou Iodargol, a également tenté les expérimentateurs. Deschamps aurait obtenu la guérison de ses malades en trois semaines. Abramovitz, de Baltimore, guérirait ses aigus en dix à douze jours, les chroniques en quelques semaines. Il est permis d'être sceptique sur la cure de blennorragies chroniques

en quelques semaines par de simples instillations bi-quotidiennes. Comment un liquide peut-il atteindre les gonocoques ayant franchi les épithéliums et tombés dans les lacunes et les vaisseaux lymphatiques ? Les pyoctanines, dont le pouvoir pénétrant est cependant bien connu, n'ont pu réussir à déloger le gonocoque de ses repaires profonds, pas plus que le Mercurochrome 220, qui présente en plus sur certains des antiseptiques précédents l'avantage de tacher les mains beaucoup plus que le permanganate, grave défaut dans le traitement d'une affection qui doit rester secrète.

Il semble séduisant d'introduire les antiseptiques directement dans le torrent circulatoire. Mélamet, en 1917, emploie le permanganate en injections intramusculaires ; Lake, en 1915, associe aux lavages, des injections de succinimide mercurique. L'iode, le mercure, l'arsenic sont également essayés ; l'iodure de sodium en injections intraveineuses donne des résultats intéressants à Stern et Ridler. Les sels arsenicaux, le sulfarsénol en particulier, eurent également leur heure de vogue, Lévy-Bing et Dureux conseillent encore ce sel dans les complications de la blennorragie. Lévy Weissmann rapporte, dans le *Journal d'Urologie* de 1921, un cas de guérison d'une urétrite blennorragique, par le mercure et l'arsenic, chez un malade présentant un chancre sous-préputial, avec phimosis, rendant les lavages impossibles.

Par contre, nous avons employé le sulfarsénol dans deux cas d'urétrite chronique, sans avoir aucune modification de l'écoulement et sans pouvoir faire disparaître les nombreux diplos Gram négatifs trouvés dans la goutte matinale. Nous devons d'ailleurs avouer qu'un de ces écoulements, traité par un stock-vaccin éprouvé, ne fut nullement tari ; cette urétrite fut améliorée, mais non guérie, par de multiples dilatactions suivies de trois séances d'étingelage de l'urètre postérieur.

Mac Donagh a préconisé les injections d'intramine, dans le traitement de la blennorrhagie aiguë ou chronique; Lhuerre, qui a expérimenté cette méthode, ne paraît pas en avoir retiré de résultats bien concluants.

En somme, tous ces essais de guérison de la blennorrhagie par la chimiothérapie sont loin d'être au point, et l'action des multiples médicaments tout à tour vantés n'est nullement comparable à celle de l'Emétine dans l'amibiase, ou à celle du Salvarsan dans la syphilis. Le vieux permanganate administré en grands lavages tient encore devant les produits plus récents, mais le malheur est qu'il ne guérit pas toujours.

Si l'on en croit les auteurs modernes, toutes les méthodes précédentes, plus ou moins classiques, sont loin de tuer le gonocoque, et nombreux sont les porteurs de germes que tous les lavages du monde sont incapables de stériliser. C'est ce que nous allons montrer dans le chapitre suivant.

L'Insuffisance des méthodes classiques de traitement de la blennorragie démontrée par l'existence des gonococcies latentes

Affirmer la guérison d'un blennorragien est chose très difficile. Pervès l'a montré dans sa thèse. En face d'un individu ancien blennorragien, « qui, dit-il, demande un certificat de guérison... le médecin, conscient de sa responsabilité... devra s'efforcer de découvrir non pas des signes positifs de guérison, mais des signes d'infection ».

« Parmi les nombreux moyens qui sont à sa disposition, il n'en est pas un qui, pris à part, permette d'affirmer que l'infection gonococcique est définitivement morte ; c'est en procédant par élimination que l'on tentera d'atteindre la vérité. »

En effet, bien souvent, l'examen clinique est parfaitement insuffisant, et les fameuses épreuves de réactivation de l'écoulement n'ont aucune action sur beaucoup d'urétrites devenues chroniques. L'examen bactérioscopique et cytologique de la goutte matinale, même avec la technique compliquée de Baur, ne donne qu'une probabilité de plus. Combien d'écoulements affirmés aseptiques se sont réveillés sous l'influence de libations, de coïts, ou même

d'une simple fausse couche ! Mais l'existence de ces porteurs de germes est en contradiction avec ce que pensait Ricord qui, parlant des vieilles gouttes, disait qu'il fallait les « laisser mourir de vieillesse ». La croyance classique n'est-elle pas que le gonocoque peut s'atténuer, perdre sa virulence, pour finalement disparaître, même sans aucun traitement. Dans une blennorrhagie non compliquée, les conditions de défenses phagocytaires étant normales, il peut en être ainsi. Keyes, en effet, prétend que, neuf fois sur dix dans de tels cas, le gonocoque disparaît en moins d'un an. Mais s'il survient une complication, si l'urètre postérieur ou les glandes para-urétrales ou l'épidydime sont pris, il est impossible de prévoir la durée de persistance du gonocoque dans l'organisme.

Levy Weissmann cite l'observation d'un père de famille de 56 ans qui, trente ans après une atteinte de blennorrhagie, fit un beau jour une rétention aiguë. A la suite de séances de dilatations nécessitées par son état, il vit réapparaître un écoulement muco-purulent renfermant de nombreuses colonies de gonocoques. Sa femme jouissait d'une parfaite santé.

Whitney cite le cas d'un homme dont la sécrétion prostatique donnait des cultures positives vingt-trois ans après l'infection, huit ans après la disparition de tout symptôme.

On voit que, dans certains de ces cas, il n'y a nullement persistance d'un écoulement ; aucun signe clinique ne permet de supposer que les patients ne sont pas guéris. On se trouve donc bien en présence de ces blennorrhagies latentes étudiées par Lebreton.

Guépin, le premier en France, insista pour montrer le peu de valeur des signes cliniques, et des signes fournis par l'examen de la goutte matinale et des filaments. Pour cet auteur, « le gonocoque, microbe génital et non urinaire, ne se localise et ne se maintient reconnaissable et virulent

que dans les voies génitales des deux sexes; en second lieu, d'emblée ou presque, quelles que soient les apparences, le système génital mâle ou femelle tout entier est envahi par la gonococcie. »

Pour Lebreton, le gonocoque passe dans l'urètre postérieur le premier jour dans 25 % des cas ; Barbeillon et Lebreton, au XX^e Congrès d'Urologie, trouvent à la culture du sperme 80 % de porteurs de germes.

Janet a contesté devant la Société Française d'Urologie les résultats de Lebreton. Cattier également, dans le *Progrès médical*, se demande avec angoisse où en est le traitement actuel de la vieille blennorrhagie, si on n'est familiarisé avec le microscope et si on ne possède le fameux milieu électif de Ferrari. Martin, de Toulouse, n'admet pas que 80 % des anciens blennorrhagiens contaminent leur femme.

Ces chiffres nous paraissent trop élevés, et nous n'avons pas vu à la clinique du Docteur Demonchy les ensemencements de sperme donner un aussi fort pourcentage de résultats positifs. Cependant le milieu employé, décrit dans la *Presse médicale* du 21 septembre 1921, fournissait d'excellents résultats.

Il n'en reste pas moins vrai que le nombre des porteurs de germes est plus considérable qu'on ne le pense, et ceci paraît dû à l'insuffisance des méthodes actuelles de traitement de la blennorrhagie qui, trop souvent, la traitent comme une affection purement locale. Il faut atteindre le germe dans les profondeurs des épithéliums, dans l'intimité des tissus, dans les différentes humeurs de l'organisme pour être sûr de le détruire. Que peut un grand lavage urétral sur un épidydime infecté et obturé par du tissu cicatriciel; que peuvent les massages sur une prostate dont le moindre acinus recèle le redoutable germe ? L'action mécanique est insuffisante ; on ne vide pas tout,

même avec un massage bien fait.

Nous avons vu que la chimiothérapie de la blennorragie, à côté de résultats intéressants, a eu de nombreux échecs; elle n'a pas les bases qui ont présidé à l'élaboration du 606, véritable thérapeutique stérilisante.

On ne connaît pas encore aujourd'hui de substance chimique qui, introduite dans l'organisme par injection, permette de le débarrasser du gonocoque; les substances dont nous disposons seraient sans doute plus toxiques pour le malade que pour ses hôtes.

Force nous est donc de recourir à une méthode plus générale, à une méthode ayant fait ses preuves dans une foule d'affections, à une méthode biologique, nous voulons dire à la vaccinothérapie de la gonococcie. Mais, avant d'entreprendre l'étude des techniques, étudions en quelques mots la biologie du gonocoque, les recherches récentes ne concordant pas absolument avec les données classiquement admises.

Etude rapide du Gonocoque et de sa Toxine

Le gonocoque, agent causal de la blennorragie, fut découvert en 1879 par Neisser, et cultivé pour la première fois par Wertheim. Bumm produisit expérimentalement la maladie sur l'homme en inoculant une vingtième culture dans l'urètre d'un sujet sain.

Ce germe se rencontre dans le pus des blennorragiens, mais jamais dans l'urètre des sujets sains. On le trouve également sur les objets souillés par les sécrétions des malades, mais sa persistance hors de l'organisme ne paraît pas très longue, quelques heures seulement (Dopter).

Il se présente sous la forme de diplocoques en coquilles réniformes, séparées par une substance intermédiaire les cimentant. Dans le pus, on le trouve en amas typiques à l'intérieur des pyocytes, ou libre entre les cellules ; jamais il ne forme de chaînettes.

Le diplocoque de Neisser, animé de mouvements browniens, est incapable de se mouvoir lui-même et de se répandre rapidement dans l'organisme.

Il vit entre 22 et 40° pour Dopfer ; entre 32 et 38° pour Luigi Frassi. Point de la plus haute importance en ce qui touche à la vaccinothérapie et à l'hyperpyrexie causée fré-

quement par elle, il est très sensible à l'action de la chaleur : il meurt en 12 heures à 39°; en 6 heures, à 40°; en quelques minutes à 55°.

Le froid, également, lui serait néfaste. Au dire de Frassi, il meurt en 48 heures au-dessous de 18°; en moins de 24 heures, pour Dopter, à 0°; Morax et Lumière, par contre, s'inscrivent en faux contre une telle fragilité du gonocoque. Pour Lumière, ce qui a manqué aux expérimentateurs étudiant sa vitalité, c'est un milieu convenable permettant aux germes de pousser facilement, même après avoir été traumatisés par le froid. Lumière dit avoir conservé le gonocoque sur milieu au moût de bière pendant plusieurs semaines à une température de 17°-20°; il résisterait même, dans l'azote liquide, à 195° pendant 24 heures.

Sur les cultures en milieu solide, au dire de Frassi, au bout de 24 heures les colonies atteignent la grandeur d'une tête d'épingle, de couleur grisâtre, non confluentes, à marge en dents de scie, à centre renflé.

Nous préférons les descriptions des auteurs qui dépeignent les colonies comme ressemblant à une goutte d'huile. D'autre part, il nous a semblé que sur un milieu riche, convenant bien au gonocoque, tel que la gélose au foie ou le milieu de Demónchy, les colonies, bien ensemencées, sont le plus souvent confluentes et donnent de larges traînées grisâtres, translucides, aux bords très découpés, épaisses en certains endroits.

Chez l'animal, le gonocoque n'a pas le même pouvoir pathogène que chez l'homme; l'urétrite est propre à l'espèce humaine et le gonocoque n'est que toxique pour les animaux.

La propriété curative des sérums est donc difficile à expérimenter sur l'animal, sauf dans certaines affections, telles que la conjonctivite, l'arthrite, que Heller, Debré et Paraf ont pu reproduire chez le lapin.

Anaérobiose. — Le gonocoque n'est pas, comme on l'a dit, un aérobie strict; il peut être cultivé en anaérobiose, sous l'huile. Nous reviendrons ultérieurement sur ce sujet.

Pour de Christmas et G. Billington, les toxines du gonocoque seraient des exotoxines; on tend aujourd'hui à abandonner cette hypothèse et l'on admet qu'il s'agit d'une endotoxine avec Nicolaysen, Wassermann, Scholtz.

Cette toxine peut amener la mort du rat blanc ou de la souris par inoculation sous-cutanée ou péritonéale. En injection intra-cérébrale, elle tue le cobaye en cinq à dix heures, à la dose de 1/1000^e de centimètre cube.

Pour Nicolo, elle ne serait réduite ni par la dessiccation ni par la chaleur à 120°; ce serait la protéine constituante du bacille qui serait toxique et non un produit de ses échanges nutritifs.

Thomson est loin d'avoir la même opinion, puisque pour l'obtention du vaccin il sépare le stroma de la toxine, et le stroma serait presque atoxique; des analyses tentées sur le stroma, ne purent aboutir à cause du manque de matériaux. Pour Frassi, la toxine est beaucoup moins résistante à l'action de la chaleur ou des substances chimiques que le dit Nicolo; elle serait précipitée par l'alcool et le sulfate d'ammoniaque et détruite à une température de 75°. Ceci permettrait beaucoup mieux d'expliquer l'atoxicité relative des vaccins obtenus en stérilisant les germes à 100°; seul le stroma du gonocoque persisterait et servirait d'antigène comme dans le vaccin détoxiqué de Thomson.

Schæffer (*Fortshutte der Medecine*, oct. 1877) aurait essayé de traiter la blennorrhagie aiguë à l'aide de la toxine du gonocoque injectée dans l'urètre; il expérimenta dans le service de Neisser, mais ne parvint à produire qu'un léger écoulement de peu de durée, sans aucune immunité ultérieure. Pompéani, également, chercha à se rendre compte si la toxine injectée dans l'urètre pouvait amener une immu-

nité locale, mais « l'urètre, dit-il, n'est nullement immunisé, comme l'ont démontré les expériences faites à un mois d'intervalle et plusieurs fois. »

Wassermann et Wertheim avaient également échoué en instituant des expériences analogues.

Maintenant, on peut se demander si tous les diplos gram négatifs trouvés dans un urètre sont bien des gonocoques ; cette question offre peu d'intérêt pour les urétrites aiguës, elle en offre au contraire beaucoup pour les urétrites chroniques. Julien, dans sa thèse, sur 17 examens pratiqués, a pu isoler quatre fois un diplocoque gram négatif différent du gonocoque. Néanmoins, on peut admettre qu'à l'état normal il n'existe pas de formes microbiennes ayant l'aspect du gonocoque et pouvant donner la blennorrhagie. Tous les pseudo-gonocoques peuvent se différencier du microbe de Neisser par la culture et les réactions biologiques. Mais certains déniaient toute spécificité au Gram ; il en est ainsi pour Sterian qui admet que les gonocoques à virulence atténuée des vieilles urétrites gardent le Gram. Perez Grande (*La especialidad practica*, févr. 1920) prétend avoir isolé un diplo Gram-positif des vieilles urétrites qui ne serait qu'une forme de résistance du gonocoque, susceptible par ensemencement de reproduire le gonocoque typique. Pour Sterian et Pinto, le gonocoque serait un méningocoque atténué et adapté à un nouveau milieu. Toutes ces hypothèses ne sont nullement confirmées.

Comment se fait-il que ce microbe si sensible aux agents physiques, à la chaleur, aux antiseptiques, soit si difficile à déloger de ses repaires ? C'est que la thérapeutique habituelle est purement locale, alors que bien souvent la blennorrhagie est devenue une maladie générale, et ceci dans des cas ne se distinguant nullement de la plus vulgaire chaude-pisse.

La Blennorragie maladie générale

L'anatomie pathologique nous montre le gonocoque, d'abord installé dans les couches superficielles de l'épithélium, pénétrant rapidement dans les couches profondes. Dès le troisième jour, Finger constate sa présence dans le tissu spongieux sous-épithélial, avec quelquefois même des lésions d'endo ou de péri-artérite, de phlébites ou des désordres plus marqués encore. Voilà plus qu'il n'en faut pour expliquer l'arrivée du diplocoque dans les différentes parties de l'organisme, diffusion qui se fait par *continuité* de tissus, ou par *contiguïté*, par voie *hématique* ou par voie *lymphatique*. Les germes sont alors charriés par le sang et leur présence peut y être facilement mise en évidence. Remarquons toutefois que la présence d'un germe dans le sang ne signifie pas obligatoirement qu'il y ait septicémie ; dans le cas de microbes poussant aisément sur les milieux usuels, il suffit de quelques-uns dans le sang ensemencé, pour donner naissance à une hémoculture positive. Rien ne prouve cependant qu'il en est de même dans l'organisme du malade où le germe peut n'être qu'un simple embolus destiné à disparaître rapidement.

L'étude de la cytologie sanguine est une nouvelle preuve de cette infection généralisée. Esserteau, élève de Sabrazès, constate que dans le sang des blennorragiens en

pleine évolution, on trouve une leucocytose assez prononcée avec polynucléose le plus souvent notable.

Mais le gonocoque lui-même a pu être mis en évidence et cultivé dans toute une série de complications de la blennorrhagie. C'est Pétrone qui, en 1883, trouva le premier le gonocoque dans le pus d'une arthrite ; ces recherches furent confirmées par Hammerer, Ourteloup, Bergmann, Bumm, Finger, Haushalter, Rendu, Griffon et Fiessinger. Sabrazès le signale dans le pus de certaines tendovaginites et synovites.

Puis le gonocoque fut isolé du sang pour la première fois par Hewes, 1894, et presque en même temps par Moncorvo. Thayer et Blummer le trouvèrent chez un sujet atteint d'endocardite ulcéreuse et de septicémie grave. Ghon, Mikaelis le signalèrent sur les valvules mitrales de femmes mortes d'endocardite gonococcique. La démonstration culturale fut faite en France par Widal et Faure-Beaulieu.

Ssrorensky a trouvé dix fois sur cent le gonocoque dans le sang, lors de blennorrhagies accompagnées de troubles généraux.

Faure-Beaulieu, 34 fois dans des formes septicémiques.

Loffaro (In Luigi Frassi) voulut rechercher si le passage du gonocoque dans le sang était normal au décours du processus urétral, ou bien si on le constatait exceptionnellement à la faveur d'une virulence plus grande des germes, ou d'une perméabilité marquée des voies sanguines et lymphatiques. Comme milieu, il employa un mélange de bouillon et d'ascite à parties égales. Il examina 67 blennorrhagies urétrales, aiguës ou chroniques, et dans 37 cas, il eut un résultat positif (58,20 %). Dans 28 cas (41,79 %) la recherche fut négative. Loffaro fait remarquer que dans les urétrites aiguës la recherche fut toujours négative ; au contraire, elle fut positive dans 57,89 % des urétrites chroniques ;

positive dans tous les cas de rétrécissement urétral ; dans 73,07 % des épidydimites, dans 50 cas de vulvites et vaginites.

Frassi fait remarquer que le sang doit avoir un pouvoir empêchant vis-à-vis du gonocoque, car, malgré ces chiffres élevés de gonococcémies, les complications métastatiques sont rares.

Copelli et Gennari admettent que dans tous les cas de blennorragie compliquée, il y a à un moment donné une phase de gonococcémie durant plus ou moins longtemps.

On voit par ces recherches que les complications de la blennorragie ne sont pas dues comme on le pensait autrefois à la gonotoxine, mais bel et bien à la présence du microbe lui-même, et qui plus est, le gonocoque apparaît dans le sang dans les cas de simples blennorragies chroniques, les rétrécissements favorisant la diffusion.

Il est donc maintenant de toute évidence qu'une thérapeutique vaccinale est indiquée ; elle oblige l'organisme à s'immuniser dans ses coins les plus cachés. A une maladie générale, il faut opposer une thérapeutique générale ; à une endotoxine, un vaccin.

Mais une objection importante apparaît : il est admis que la blennorragie ne confère pas d'immunité, il semble donc illogique de vouloir vacciner l'organisme. Nous allons montrer cependant dans le chapitre suivant qu'il existe bien une immunité ou plus exactement des modifications importantes des humeurs qui témoignent de la réaction de l'organisme vis-à-vis de l'agresseur et aident sans doute à la guérison.

L'Immunité dans la Blennorragie

Deux écoles se sont disputées tour à tour l'honneur d'expliquer l'immunité d'un organisme à l'égard d'une infection : ce sont les Humoristes et les Solidistes.

Pour les Humoristes, l'immunité est le fait de propriétés spéciales du sang et des humeurs indépendantes de toute action cellulaire. Pour les Solidistes (Metchnikoff), les réactions cellulaires dominent l'histoire de l'immunité ; de nos jours les Humoristes semblent avoir regagné du terrain avec les théories basées sur l'équilibre colloïdal.

Une théorie a fait fureur pendant longtemps : c'est celle d'Ehrlich, pour laquelle fut créée une terminologie couvrant une série d'affirmations gratuites ; et à tout moment dans la sérologie on rencontre une foule de termes auxquels il ne faut pas donner trop de valeur. Rien ne prouve en effet que les agglutinines, bactériolysines, opsonines, etc... témoignent des réactions victorieuses de l'organisme. Toutes ces « phénoménines » selon l'expression de Le Dantec traduisent en langage courant les réactions d'un organisme à l'égard de la maladie. « Jusqu'à quel point les anticorps, que nous savons mettre en évidence in vitro, sont-ils les facteurs de l'immunité in vivo ? Des recherches ef-

fectuées au cours de la fièvre typhoïde, de la tuberculose ou d'autres maladies, tendraient plutôt à les faire considérer comme des témoins de l'infection. » (Duhot).

Qu'on n'aille pas dire que les réactions de floculation « encore parés des grâces changeantes de la jeunesse » aient beaucoup plus de valeur ; de récentes discussions à la Société médicale des Hôpitaux de Paris permettent d'en douter. Au cours de l'exposé des réactions humorales trouvées dans la blennorrhagie, il ne faudra donc pas attacher une importance exagérée à certains mots et surtout vouloir les matérialiser. Nous appellerons antigène le corps introduit dans l'organisme, que ce soit un microbe, ou du lait, ou de la peptone ; et anticorps « l'apparition d'une propriété réactionnelle unique vis-à-vis de cet antigène capable de s'objectiver par des modes différents suivant les variations expérimentales. » (Duhot).

Il n'existe pas d'immunité évidente à l'égard de la blennorrhagie, une première atteinte ne vaccine pas ; il est commun de voir le malade se réinfecter par ses propres gonocoques au décours d'une blennorrhagie urétrale aiguë, ou ce qui est un exemple classique, à la suite de manœuvres sur l'urètre. A plus forte raison, l'infection hétérogène peut avoir lieu.

Ces constatations vont donc à l'encontre de toute vaccination possible. Cependant, un examen plus approfondi des faits nous montre que cliniquement parlant il existe une immunité. Le fait, pour un écoulement, de disparaître ou de s'atténuer, ne peut s'expliquer uniquement par une cause mécanique, par la transformation des épithéliums. S'il n'y a pas d'immunité, comment expliquer que ces gouttes rebelles à tout traitement, fourmillant de gonocoques, ne réinfectent pas l'urètre de leur porteur. L'urètre n'a cependant pas subi une métaplasie dans toute son étendue, il est resté des points sains qui devraient se réinfecter par

ces décharges incessantes de gonocoques, il existe au moins une immunité locale.

Comment expliquer également les blennorragies latentes; s'il n'existe pas d'immunité, les germes enfermés dans l'organisme devraient le réinfecter à tout coup. Il faut admettre une immunité relative, suffisante pour empêcher les germes de se développer, mais trop peu marquée pour les détruire. Cette hypothèse n'est d'ailleurs pas du domaine du rêve, c'est cet état d'allergie qu'on admet aujourd'hui chez les tuberculeux latents, cliniquement sains.

Paul Hermans et F. Van Den Branden (*Journal d'Urologie* 1920) font observer que la guérison d'une vieille urétrite survient quelquefois à la suite d'une complication, épидидymite ou prostatite; la forte secousse que produit dans l'organisme la réaction vaccinale balaye les microbes urétraux.

Et l'immunité relative des conjoints? Nous ne voulons pas dire que mari et femme ne se font mutuellement des cadeaux, mais cependant il est de nombreux ménages où la femme a des pertes blanches virulentes, où le mari traîne une vieille gonorrhée, souvenir de jeunesse, sans que pour cela les repiquages fréquents amènent une rechute chez l'un des conjoints. Ricord avait déjà fait cette remarque, et pour lui qui ne croyait pas à l'existence d'un microbe dans la blennorragie, le mari était acclimaté. « C'est ainsi, comme je l'ai vu fréquemment, qu'une femme mariée peut cohabiter avec son mari sans rien lui communiquer, mais un amant survient-il, ce dernier contracte la blennorragie.

« Le mari était acclimaté, l'amant ne l'était pas. »

Un autre exemple très connu est celui des prostituées, chez lesquelles la blennorragie n'est pas rare (Leser 72 %), et cependant, les prostituées anciennes présentent rarement des signes de blennorragie aiguë.

Mais ces preuves d'observation sont insuffisantes pour justifier à elles seules l'emploi de la vaccinothérapie ; fort heureusement on peut leur adjoindre un faisceau de preuves sérologiques. Au début du chapitre, nous avons montré la valeur relative des réactions humérales. Cependant, on ne peut nier qu'un organisme qui s'immunise présente toute une série de réactions intéressantes à connaître : la réaction de Shick dans la diphtérie en est un bel exemple.

La cuti-réaction et l'ophtalmo-réaction donnent des résultats trop inconstants, l'agglutination de même. Mais la déviation du complément donne des résultats meilleurs et semble témoigner de la résistance de l'organisme à l'infection.

D'après W. Wagner, théoriquement, une déviation forte serait d'un bon pronostic, car elle traduirait une réponse efficiente des tissus sains ; une réaction négative, dans un cas précédemment positif, indiquerait la disparition des anticorps, c'est-à-dire la destruction des organismes bactériens. Sur un total de deux cents cas examinés, (100 blennorragiens et 90 témoins atteints d'autres affections), Wagner aboutit aux conclusions suivantes : une réaction négative pendant les 15 premiers jours n'a pas de signification (dans un cas, elle fut positive dès le 4^e jour) ; certains cas limités à l'urètre antérieur restent négatifs pendant toute la durée de la maladie. Une complication comme l'épididymite ou le rhumatisme coïncide toujours avec une réaction positive. La réaction positive persisterait chez les sujets guéris pendant une durée de trois mois. Wagner signale 4 cas positifs seulement, chez les témoins, ces sujets étaient ou avaient été atteints de syphilis.

Foix et Salins, en 1906, sur 34 sujets atteints de complications de la blennorragie trouvent 32 cas sur 31 positifs.

Merkuriew, employant un antigène à l'antiformine, eut toutes ses réactions négatives chez les sujets sains. Par contre elles furent positives dans :

1 cas sur 3 d'urétrite antérieure.

13 cas sur 14 d'urétrite totale.

11 cas sur 13 de formes compliquées.

Fontana eut 68 % de cas positifs dans les formes compliquées.

Pour Finkelstein et Gerschun, chez 34 malades atteints d'urétrite aiguë, 8 cas furent positifs, soit une proportion de 23 %. La réaction ne se montra pas avant le 10^e jour, ce qui coïncide avec les résultats de W. Magnier.

Sur 58 autres malades, aigus et subaigus, les auteurs eurent 100 % de réactions positives.

Il est juste à côté de ces séries heureuses de signaler les résultats moins bons obtenus par N. Corbet et T. E. Osmond qui, sur 25 cas évoluant naturellement sans aucune médication, trouvèrent au moment de la guérison 8 réactions positives et 17 négatives.

Les résultats différents viennent peut-être de ce que les auteurs n'emploient pas des techniques uniformes pour la recherche de la déviation du complément, comme le fait remarquer Martin Krotosziner, cité par Pervès. Schwartz et Mac Neil, de l'examen de 324 antigènes provenant de cultures, concluent que les diverses souches ne donnent pas toutes des réactions positives, mais qu'il existe une réaction propre à chaque souche.

Pour avoir le maximum de résultats positifs, il faut donc préparer un antigène polyvalent comprenant de 9 à 12 souches.

En résumé, la clinique et le laboratoire nous montrent que bien souvent la blennorragie n'est pas une maladie uniquement locale ; le gonocoque peut être décelé dans le sang et au niveau des complications, arthrites, épidydimites et autres. Les réactions humorales de la blennorragie sont celles des maladies infectieuses. Or, dans les maladies infectieuses, la vaccinothérapie, basée sur les travaux de

Wright est aujourd'hui couramment admise. La vaccinothérapie dont le but est de créer une immunité artificielle, ou de renforcer celle de l'organisme est donc une méthode logique dans la gonococcie, reposant sur des bases théoriques sérieuses. Voyons maintenant quels sont les différents vaccins employés et quels ont été les résultats cliniques obtenus, car des bases théoriques indiscutables ne suffisent pas pour justifier l'emploi d'une méthode nouvelle, il faut l'expérimenter.

Etude des principaux Vaccins

Auburtin définit un vaccin : « une émulsion de corps microbiens morts, ou atténués dans leur vitalité, en suspension dans un liquide vecteur. » Pour Mauté, c'est : « une substance dont l'introduction dans l'organisme provoque une réaction immunisante, qui détermine contre le virus inoculé des effets de défense cellulaire et humoraux tendant à rendre l'organisme réfractaire à l'action d'un virus semblable. »

Nous allons voir qu'on a donné de ce problème des solutions bien différentes.

Le vaccin souche est en somme le vaccin de Wright, constitué par une émulsion de gonocoques dans le sérum physiologique, et tués par un séjour d'une demi-heure dans une étuve à 58-60°. Ce vaccin fut expérimenté par Bruce (1906-1907), étudié en Angleterre par Jarvis, en France par Mauté. *L'arthigon* allemand est de ce type. Le gros reproche que l'on puisse faire à ce vaccin, est de provoquer de fortes réactions, locales et générales, qui limitent par trop la dose d'antigène.

Le vaccin de Maurice Renaud stérilisé par l'ultra-violet dans le but de modifier les germes aussi peu que possible, reste toxique et par conséquent est passible du même reproche que le précédent.

Le vaccin de l'Institut Pasteur de Paris est en milieu physiologique à 8 p. 1000 et contient un milliard de germes par centimètre cube. Ce vaccin s'emploie suivant la technique générale : faire six piqûres à un jour d'intervalle et si on n'obtient pas de résultats, laisser reposer le malade et recommencer au bout de cinq jours.

Janet aurait obtenu à l'aide de ce vaccin, sur 4 cas traités, 2 guérisons, sans aucun lavage, 2 guérisons rapides, l'une avec 3 lavages, l'autre avec 11 lavages; dans les blennorragies rebelles 6 succès sur 9 cas traités. Janet a sans doute dû tomber sur des séries excellentes, car les statistiques de la plupart des auteurs ne concordent pas avec ces résultats.

L'Institut Pasteur de Bruxelles prépare un vaccin injectable par voie intra-musculaire, ou intra-veineuse, à dose dix fois moins forte et diluée. Hermans et Van den Branden constatent que ce vaccin paraît avoir peu d'action sur l'écoulement aigu, il donnerait par contre de bons résultats dans les complications, en particulier sur les prostatites, 48 % de guérisons en 10 jours.

K. A. Danilewitch a expérimenté le vaccin préparé par *l'Institut de médecine expérimentale de Pétrograd*, il injecte des doses de 25 millions à 200 millions; de son emploi chez 896 malades, il conclut qu'il agit surtout sur les cas de gonococcies latentes à rechutes périodiques.

Les doses injectées semblent trop faibles à côté de celles atteintes avec certains vaccins.

Cruveilhier emploie la méthode des virus vaccins de Besredka; les cultures de gonocoques faites sur gélose ascite, sérum de lapin, sont mises en contact avec du sérum de chèvres immunisées. Ce vaccin verrait par le vieillissement disparaître le pouvoir antitoxique du sérum de chèvre, il donnerait alors des réactions assez vives; il n'agirait pas sur l'urétrite.

Basé sur le même principe est le vaccin auto-sensibilisé de Vallet, ou les cultures mises en contact avec le sérum du malade.

Le vaccin de Nicolle et Blaizot, connu sous le nom de Dmégon est en partie détoxiqué et stabilisé. L'atténuation de la toxicité des microbes serait obtenue en les accoutumant à vivre sur un milieu privé de peptones, et pauvre en sérum. On adjoint aux gonocoques des germes de morphologie semblable, les accompagnant fréquemment, mais Gram + : 25 millions de gonocoques et 225 millions de synocoques pour un demi-centimètre cube. Le vaccin est atténué et stabilisé par du fluorure de sodium à 7 p. 1000. Noguès conclue dans les archives urologiques de la clinique de Necker (31 mars 1914), que si ce vaccin a une influence incontestable en certains cas, il présente en revanche une inconstance déconcertante. Marion n'en a retiré aucun résultat appréciable : 71 % d'échecs.

En réalité, il n'agit pas sur l'urétrite, donne quelques résultats dans les complications; la dose d'antigène n'est pas assez élevée.

L'Eucratol de Baril et Creuzé, expérimenté par Aversenq, de Toulouse, contient, outre le gonocoque, des germes capables in-vitro d'empêcher la culture du gonocoque.

Il contient :

- a) Un diphtérimorphe ;
 - b) Un bacille décrit par Marc-Sée, en 1896, Gram négatif apparaissant au décours des blennorragies ;
 - c) Des anaérobies ;
 - d) Des staphylocoques, en particulier l'aureus, le streptocoque, le colibacille, le perfringens, le typhique ;
 - e) Des gonocoques cultivés sur le milieu de Lumière et Chevrotier à la dose de 500 millions au centimètre cube.
- Lhuerre aurait eu de bons résultats de ce vaccin,

Nous arrivons maintenant au *Lipogon*, de Le Moignic, Sezary et Demonchy, dont l'excipient huileux retarde l'absorption, et permet la dose formidable de 10 à 15 milliards au centimètre cube. Les germes sont tués à la glacière. Ce vaccin a donné de bons résultats grâce à sa forte dose d'antigène, mais un excipient huileux est un avantage et un défaut. Il est difficile de se procurer des huiles de bonnes qualités, et des abcès ont été signalés avec les excipients huileux ; pour notre part, étant externe dans le service du Professeur Chauffard et employant le Lipovaccin antityphoïdique de Le Moignic, nous avons eu plusieurs fois des abcès dans des séries malheureuses ; le pus vérifié par la culture se montra toujours amicrobien, donc bien dû à l'excipient et non à une faute de technique. Lewis et Dodge ont reproché aux vaccins huileux d'avoir un faible pouvoir antigénique. Sezary a fait remarquer que ces deux auteurs emploient dans la préparation de leur vaccin une technique bien différente de celle pratiquée pour le Lipogon.

Demonchy a préparé un vaccin (*Société de Biologie*, 28 juin 1919) tué par le froid, à excipient aqueux contenant 50 milliards au centimètre cube ; on débute par 20 milliards, jusqu'à 100 milliards. *Demonchy* aurait obtenu des guérisons en 5 à 6 jours ; nous nous souvenons d'un soldat belge traité par cette méthode, qui sans aucune thérapeutique locale vit son écoulement disparaître en 8 à 10 jours. Ce vaccin est avec celui de Thomson le plus fort en antigène, il marque donc un progrès considérable sur les précédents.

Le vaccin détoxiqué de *Renaud-Badet* (*Annales de Dermatologie et Syphiligraphie*, févr. 1920) est préparé suivant une technique analogue aux vaccins de David Thomson, il correspondrait à 5 à 10 milliards de germes au centimètre cube.

Le vaccin détoxiqué de Thomson sera étudié dans ses grandes lignes dans un chapitre suivant.

Citons également : Le *phylacogène* de Parke et Davis, comprenant : gonocoque, staphylocoque, streptocoque, coli, etc. ; il agirait sur les complications, peu sur l'urétrite.

Le Pangon de Volpino qui agirait également sur les complications.

Le vaccin de Bruschettini (entérocoque, staphylocoque, colibacille, pseudo-dyphtérique). Ce vaccin, employé en injections intra-musculaire et intra-urétrale, aurait donné d'excellents résultats à Chauvet et à Cattier qui auraient pu traiter avec lui 140 cas d'arthrite sans ankylose.

Bases sur lesquelles reposent les principaux Vaccins

L'animal ne pouvant contracter la blennorragie, il semblait logique de se servir de sérum d'animaux immunisés contre cette maladie. La sérothérapie ne demande aucun effort au malade, elle lui apporte les éléments de sa guérison. Cette méthode fut en effet préconisée par de Christmas dès 1897 et étudiée par Rogers et Torrey en 1906 ; ils n'obtinrent aucun résultat sur l'urétrite. En France, Debré et Paraf employèrent, *loco dolenti*, leur sérum dans les arthrites. Stérian attribue les insuccès de ces deux auteurs à l'emploi unique du gonocoque pour vacciner les animaux. Stérian prépare actuellement un sérum contenant « l'antigène intégral des urètres envahis par l'infection, dite blennorragie à gonocoques ». Pour lui, le gonocoque n'a pas dans la blennorragie le rôle important qu'on a bien voulu lui attribuer. « Il jouerait le rôle, banal du reste, dans les associations microbiennes, de l'armée sacrifiée, permettant la préparation ou le développement de l'attaque des autres alliés. »

C'est en 1909 que Wright fabriqua son premier vaccin antigonococcique. Il partait de cette idée, reconnue fausse aujourd'hui, que la vaccination fait travailler les parties saines du corps au profit des parties malades. Cette explication convient à la rigueur à une maladie bien localisée,

mais comment expliquer l'action curative des vaccins dans les septicémies, où l'organisme, déjà gorgé de germes, devrait produire plus d'anticorps qu'il n'est nécessaire pour arriver à la guérison. Quelle est, dans ce cas, la partie saine du corps qui travaille au profit des autres ?

Wright prépara pour la gonococcie un vaccin dit « *spécifique* », en ce sens que, pour combattre les gonocoques, il injecta ce même microbe tué par la chaleur.

Mais, depuis Wright, les conceptions sur la vaccination se sont modifiées, et aujourd'hui on injecte des émulsions microbiennes bien différentes de celles employées autrefois. C'est ainsi que le vaccin de Baril et Creuzé procède d'un principe différent : à côté du microbe de Neisser, il renferme des germes capables *in vitro* d'empêcher la culture des gonocoques. Ce vaccin donnerait « une immunité antimicrobienne hétérogène, produite par antagonisme microbien analogue à celui décrit par d'Hérelle pour son microbe invisible. » D'après Lhuerre, à la thèse duquel nous empruntons cette citation, il suffirait, pour les maladies non immunisantes, de vacciner avec des espèces choisies mettant à l'abri d'un certain nombre d'espèces pathogènes différentes.

D'autres auteurs sont partis d'un principe tout autre que celui de Wright et de Baril et Creuzé : Wright envisageait la vaccination *spécifique*; Baril et Creuzé, la vaccination *hétérologue*; nous arrivons maintenant à la vaccination *para-spécifique*. L'émulsion destinée à immuniser le malade ne contient plus de gonocoques, mais des germes quelconques. On peut prendre un vaccin anti-typhoïdique, par exemple, ou le bouillon de Delbet, cela n'a aucune importance. Ici, toute action spécifique est niée : le germe employé n'a aucune valeur.

Parisot et Simonin pensent qu'il est abusif, dans ce cas, de parler de vaccination *para-spécifique*. Pour eux, de tels vaccins détermineraient purement et simplement un choc

colloïdoclasique. Wright, cité par Duncan et Fraser, a d'ailleurs modifié ses idées sur l'immunité ; il croit lui aussi maintenant à l'immunité collatérale : « Hints are conveyed to us that there may exist a useful sphere of application for collateral immunisation and that such sphere may, perhaps, be found those cases where the infection is of very long standing. »

Centanni a préparé une substance tirée des protoplasmes vivants et capable de déterminer dans l'organisme un état d'immunité qu'il appelle : troisième immunité.

Centanni se base également sur la non-spécificité de la vaccinothérapie et sur l'action des autolysats de tissus. Les cellules de l'organisme ont une grande provision de ferments contribuant aux échanges. Quand, dans un organisme, on injecte un vaccin spécifique ou hétérogène, il se forme un produit intermédiaire, la *stomosine*, qui détermine la mobilisation des ferments par lesquels les scories circulantes sont détruites et brûlées. Centanni a préparé, pour l'infection gonococcique, une *stomosine* provenant de nombreuses souches de gonocoques, de bactéries et de cocci.

Pour tous ces vaccins hétérogènes, nous préférons de beaucoup comme explication celle de Parisot et de Simonin, qui voient dans ces vaccins de simples émulsions de protéines. Le traitement de la blennorrhagie par les albumines hétérogènes n'est, en effet, pas nouveau. Weiss et Müller expérimentèrent les injections de lait; d'autres auteurs employèrent l'autosérothérapie ou l'injection de sérums n'ayant rien à voir avec le sérum antigonococcique, toutes méthodes qu'on peut faire rentrer aisément dans la protéinothérapie.

Au sujet de la protéinothérapie, citons Widal : « Dans la vaccinothérapie des infections, telle qu'elle a été pratiquée par exemple dans la fièvre typhoïde à l'aide de cultures tuées de bacilles d'Eberth, certains succès immédiats attribués à l'action spécifique du vaccin relèvent en réalité

de la réaction banale de choc protéique que peut déterminer toute protéine microbienne. L'emploi d'un vaccin spécifique offre toutefois cet avantage indéniable, qu'à cette action primitive dont l'effet thérapeutique est, nous l'avons vu, aléatoire, peut se surajouter une action vaccinale secondaire, suscitée dans l'organisme par l'introduction de l'antigène responsable de la maladie. »

Pour Jobling, dans l'article duquel nous n'avons pas trouvé mention des travaux français parus sur les phénomènes de choc, les injections de substances non spécifiques stimuleraient les organes hématopoïétiques, source principale des anticorps. Widal explique les guérisons brutales par un véritable cataclysme, une hémoclasie qui bouleverse de fond en comble l'équilibre des humeurs : « La disparition de la septicémie résulte des conditions physiques nouvelles dans lesquelles les bactéries se trouvent vis-à-vis du milieu plasmatique où elles sont plongées et dont l'équilibre est soudainement transformé par le choc. »

Arloing, Dufour et Langeron (*Bul. de l'Acad. Méd.*, 22 fév. 1922) ont apporté la confirmation expérimentale de la valeur curative du choc. Des cobayes infectés par le pyocyanique guérissent par le choc et acquièrent une certaine immunité vis-à-vis du germe infectant.

Müller et Weiss admettent que, dans la blennorrhagie traitée par des substances non spécifiques, il y a mobilisation des anticorps. Les recherches de laboratoire n'ont pas confirmé ces résultats. Lüdke a, en effet, montré que le sérum de typhoïdiques, traités par les protéines, n'a pas son pouvoir agglutinant changé.

Dunklin, travaillant dans le laboratoire de Jobling, trouve une augmentation des anticorps survenant, chez l'animal déjà immunisé, après l'injection de protéines. Ces conclusions seraient à rapprocher des constatations de Demonchy, qui remarque, dans la *Presse Médicale*, que de fortes doses de vaccins gonococciques ou non gonococciques

peuvent amener des guérisons brusquées à la période déclin de l'urétrite, « ces guérisons étant plus fréquentes chez les malades qui ont reçu quelques jours avant de petites doses de vaccins gonococciques et, en particulier, d'auto-vaccin ».

Donc, d'après Widal, Dunklin et Demonchy, dans la protéinothérapie, il y aurait intérêt à employer des protéines spécifiques pour profiter, d'une part, de l'effet de choc, et, d'autre part, de l'action spécifique du vaccin. On peut en conclure qu'il vaut mieux injecter un vaccin gonococcique aux malades que d'employer des germes quelconques ou du lait, comme l'ont fait Muller et Weiss.

Pour Duncan, les vaccins conservés depuis plusieurs mois perdent leurs toxines, et un vaccin moins ses toxines agirait par choc protéique en rompant l'équilibre colloïdal. Ce serait également le mode d'action du vaccin détoxiqué de Thomson, où l'antigène est uniquement constitué par le stroma du gonocoque. Nous pensons également que c'est en partie aux phénomènes de choc que le vaccin de Fisch doit ses succès : la culture du pus faite en bouillon est répartie en ampoules, et c'est ce mélange qu'on injecte par voie hypodermique sans se préoccuper des espèces microbiennes contenues. Ce bouillon est fait avec de l'extrait de viande Liebig additionné de peptones.

Ceci étant, on dit qu'un vaccin est *polygénique* lorsqu'il contient plusieurs sortes de microbes. On dit, par contre, qu'il est *monogénique* lorsqu'il ne contient que des germes de la même espèce. A son tour, un vaccin monogénique peut être *polyvalent*, selon qu'il contient une ou plusieurs sources du même microbe. Nous allons discuter les avantages et les défauts de ces différentes préparations microbiennes.

Le Fur explique les échecs de la vaccinothérapie par « une mauvaise compréhension de la nature des infections urinaires, du rôle prépondérant qu'on a donné à certains

microbes et de la place insuffisante accordée à certains autres. » Le staphylocoque, le colibacille et le gonocoque tiennent la première place, ayant à côté d'eux l'entérocoque, le pseudo-diphthérique et le streptocoque.

Pour Stérian, de Bucarest, le gonocoque attire sur lui les leucocytes, pendant que le staphylocoque, aux toxines plus diffusibles, exerce ses ravages dans la profondeur.

Oraison, dans son rapport au Congrès d'Urologie de 1907, a montré que le staphylocoque était l'agent le plus ordinaire de la suppuration prostatique. Il est, d'ailleurs, formellement reconnu aujourd'hui que beaucoup de complications de la blennorrhagie ne sont pas dues aux gonocoques, mais aux germes associés.

Pour les auteurs précédents, l'emploi d'un vaccin gonococcique contenant, outre le gonocoque, les associés, serait donc justifié. Il semble que cette opinion soit vraie en ce qui concerne l'urétrite chronique; le rôle du gonocoque n'est plus celui d'une grande vedette. Par contre, Sézary fait remarquer qu'à la période de début et à la période d'état de l'urétrite, le gonocoque joue le rôle principal; lui détruit, il est facile de venir à bout des autres germes, peu nombreux encore; un vaccin monovalent est donc suffisant.

Et même dans l'urétrite chronique, n'a-t-on pas exagéré le rôle des associés ? N'est-ce pas le gonocoque enkysté qui est responsable de la plupart des troubles et le plus difficile à déloger ? C'est donc lui qu'il faut attaquer directement par un bon vaccin contenant surtout du gonocoque; vouloir mettre un peu de tout dans un vaccin est souvent une excuse pour y mettre tout... sauf du gonocoque. Les colonies en culture, ne sont pas réparties dans le même rapport que les germes dans le pus ; si la goutte est souillée de germes étrangers, peu de gonocoques arrivent à terme, même s'ils sont abondants; par contre, la plupart des associés poussent, et on a un vaccin nullement adapté au cas du malade.

De plus, en étudiant l'action des vaccins, nous verrons que leur efficacité dépend plus de la quantité d'antigène introduite à chaque injection que de leur répétition : Thomson, Renaud-Badet, Demonchy, Sézary, Torrey insistent sur ce point. Or, il est difficile avec un vaccin polymicrobien d'injecter une grande quantité d'antigène, les réactions pyrétogènes de certains microbes limitant l'emploi du vaccin. Il vaut donc mieux concentrer toutes ses forces sur l'ennemi principal, quitte, celui-ci mis en déroute, à déplacer son centre d'action et à préparer un nouveau vaccin fait des germes ayant résisté au premier traitement; c'est, en somme, ce que fait Grimberg dans ce qu'il appelle la vaccinothérapie en deux temps.

Nous préférons donc, avec Demonchy et Sézary, préparer un vaccin antigonococcique pur, lorsqu'il s'agit d'une urétrite aiguë, pour retirer le maximum d'effet de l'antigène.

Ayant défini ce qu'on appelle vaccin *monogénique* et *polygénique mono* et *polyvalent*, nous devons maintenant parler des auto et des stock vaccins, car les bactériologistes attribuent une valeur plus grande aux premiers, le gonocoque constituant une famille nombreuse dont les différents membres, sous une morphologie semblable, auraient en réalité des caractères biologiques différents.

L'auto-vaccin est, selon l'expression de Grimbert, un produit « sur mesure »; on le fabrique à l'aide des propres microbes du malade ou, dans certaines techniques, à l'aide de son pus (Pinéo et Baillie) ou même avec le liquide de lavage de l'urètre renfermant le pus et les filaments, ce qui dispense de la culture, toujours difficile (vaccin de Hecht).

Le stock-vaccin, par contre, est fait à l'aide de microbes pris sur un autre malade; le plus souvent, c'est un polyvalent. De cette façon, en y faisant rentrer un assez grand nombre de souches, on risque de tomber sur la même variété

de gonocoques que ceux du malade. Mais on ne peut augmenter à l'infini le nombre des souches contenues dans un stock-vaccin, la valeur antigénique de chacune d'elles diminuant proportionnellement au nombre de souches. Nous avons vu, chez le Docteur Demonchy, un stock constitué de trois souches donner des résultats excellents; ces souches avaient été soigneusement sélectionnées, en particulier à l'aide de l'agglutination.

L'influence des repiquages sur la valeur de l'antigène est à signaler. Janet en fait un argument en faveur de l'auto-vaccin. Mais les stocks-vaccins offrent sur les auto-vaccins l'avantage d'être préparés d'avance, de pouvoir exister dans le commerce et d'être ainsi à la portée du médecin sans laboratoire. Les auto-vaccins, par contre, sont mieux adaptés au cas traité et ont une action spécifique indéniable à côté de l'action de choc. On doit les préférer chaque fois qu'on dispose d'un laboratoire à proximité, en faisant toutefois cette réserve que ce laboratoire doit avoir un bactériologiste connaissant à fond la culture du gonocoque et la faisant de façon courante.

Minet, pour parer en partie à l'objection faite au stock-vaccin de contenir des germes différents de ceux du malade, cherche à constituer un stock-vaccin dont la composition se rapproche de la formule du pus du patient; c'est ce qu'il appelle un *vaccin adapté*. Il fait une numération proportionnelle des germes contenus dans l'écoulement et les introduit, dans la même proportion, dans le vaccin.

Nous avons laissé entendre que la quantité d'antigène introduite dans l'organisme devait être aussi forte que possible. Cette remarque repose sur les constatations cliniques de Demonchy, Renaud-Badet et les constatations expérimentales de Thomson et Torrey. Nous aurons l'occasion d'y revenir dans un des chapitres suivants, mais nous voulons parler dès maintenant des vaccins dits *atoriques*, car ils ont réalisé un très grand progrès dans la vaccination antigono-

coccique : le vaccin de Thomson en Angleterre et celui de Demonchy en France étant les deux premiers vaccins à grande puissance.

Thomson croit qu'il serait impossible, à l'heure actuelle, de fabriquer des anticorps contre les endotoxines. Il existerait une seule exception, en faveur du méningocoque, dont l'anticorps spécifique aurait été préparé par Gordon (1918). Wells, qui a étudié la littérature au sujet du gonocoque, prétend qu'aucune antistubstance n'a été fabriquée contre son endotoxine.

Thomson conclut donc qu'il n'y a aucun avantage à injecter la toxine, qui donne des réactions générales, sans aucun profit. « It seems most reasonable to assume, the refore, that no advantage is to be gained by injecting the toxin and that it should be removed if possible so that larger doses of the actual germ substance may be administered. »

C'est en cherchant à préparer un antigène pour la réaction de déviation du complément que Thomson mit au point sa technique. La plupart des germes Gram négatifs, ménin-gocoques, Eberth, Friedlander, sont solubles dans les alcalis faibles, par exemple une solution de soude N/10. Cette solution peut être précipitée par HCl, le liquide neutralisé surnageant est hypertoxique, le précipité l'est très peu. En répétant cette opération, ou plus simplement en lavant le précipité d'une façon répétée avec un acide faible, une solution à 0,5 % de phosphate acide de soude contenant 0,5 % d'acide phénique, on arrive au même résultat.

C'est le précipité qu'on injecte, et cette préparation réduit la toxicité des germes de 50 à 100 fois. Le vaccin ordinaire s'injecte de 5 à 250 millions de germes; les mêmes gonocoques détoxiqués peuvent être injectés à la dose de 2 milliards 500 millions, et progressivement jusqu'à 10 milliards.

L'expérimentation de ce vaccin, faite en Angleterre, semble avoir donné de bons résultats cliniques. Cependant, dans la *Lancet* de juin 1919, un auteur reproche à Thomson d'être parti d'idées théoriques fausses. Pour Thomson, le stroma est un bon antigène; mais le pouvoir de déviation du sérum peut fort bien n'avoir rien à faire avec les propriétés thérapeutiques. La réaction de déviation du complément peut être provoquée par un antigène non spécifique (Wassermann) et la courbe d'immunité peut augmenter tout à fait en dehors de la déviation du complément.

G. Billington (*Lancet*, 5 juillet 1919) fait les mêmes remarques et, de plus, considère la gonotoxine comme une exotoxine.

Mais toutes ces remarques théoriques ont peu de valeur; au point de vue clinique, le vaccin de Thomson a donné de bons résultats à ses expérimentateurs.

Le Moignic et Pinoy avaient cherché eux aussi à enlever leur toxicité aux vaccins; et Tribondeau, en 1918, avait préparé un lipovaccin atoxique. Turban, étudiant les tuberculines de Beranek, Gabrilovitsch et Ruppel, concluait, par contre, que toxicité et effets thérapeutiques marchent de pair.

Besredka et Vaughan sont cependant de l'avis contraire. Il semble bien qu'en effet les meilleurs résultats cliniques aient été obtenus avec les vaccins atoxiques.

Le Moignic, Demonchy et Sézary préparent un vaccin antigonococcique dont l'excipient huileux permettant une lente absorption, en fait un produit relativement peu toxique.

Costa a, de son côté, préparé un vaccin différant des précédents par la conservation parfaite des bactéries, grâce au formol qui, selon l'expression de Widal et Sicard, les embaume, et atténue et détruit les toxines; Anderson a

démontré et d'autres depuis ont constaté que le formol à 3 et 5 % détruit, après quelques heures de contact, les toxines tétaniques et diphtériques, qui deviennent inactives sur le cobaye. Costa, sur plusieurs milliers d'injections, n'aurait eu que quelques rares réactions fébriles.

Préparation d'un Vaccin anti-gonococcique

Le problème diffère, selon qu'on a affaire à un aigu ou à un chronique, à un homme ou à une femme, car la vaccination antigonococcique est également de mise chez elle, les résultats obtenus étant très inconstants.

Chez un aigu pris à la période de début, ou d'état, le pus largementensemencé sur tube chaud à l'aide d'une anse de platine ou d'une pipette, pousse habituellement bien. Laver le gland avant le prélèvement et ensemençer de préférence le pus venu de la profondeur, pour éliminer autant qu'il est possible de le faire, les germes qui vivent à ce niveau. Si la maladie traîne en longueur et qu'un ensemençement n'a pas réussi, réactiver l'écoulement.

Chez la femme, il faut s'adresser à l'écoulement urétral, ou aux pertes, dans lesquelles les germes microbiens fourmillent. Chez elle, la culture a peu de chance de réussir; tout pousse, sauf le gonocoque, même si l'on ensemençer les glaires du col au moment de la congestion prémenstruelle.

Chez les chroniques, l'examen de la goutte ou des filaments donne déjà des renseignements. Si l'on voit des gonocoques, on peut ensemençer sur tube chaud; la culture, chez les chroniques, n'est pas facile à réussir : bien souvent, les associés, plus vivaces, poussent et étouffent le gonocoque.

On peut essayer la réactivation par les épreuves classiques. La bière et l'alcool donnent des résultats inconstants, le coït également. On peut employer la méthode suivante : faire une dilatation instrumentale à l'aide d'un béniqué, par exemple, puis un grand lavage au nitrate d'argent à 1/1.000 et injecter en même temps une assez forte dose de vaccin stock, dans le but de mettre le malade en phase négative ; rien n'empêche de lui conseiller en outre de boire de la bière.

Roucaÿrol et Renaud-Badet badigeonnent toute la muqueuse urétrale sous le contrôle de l'œil avec du nitrate à 5 % et font boire un à deux litres de bière. Cette technique nécessite l'emploi d'un urétroscope ; elle est donc beaucoup moins pratique que la précédente.

La culture peut être faite également en partant des filaments ; il faut faire venir de préférence le malade le matin au laboratoire, de manière à avoir les sécrétions de la nuit, ou, s'il ne peut garder son urine, lui donner un petit flacon stérile, dans lequel il devra uriner le premier jet, puis le mettre dans sa poche, de manière à le maintenir au chaud, et l'apporter dans la demi-heure qui suit.

La culture du sperme a donné naissance, ces temps derniers, à de nombreux travaux que nous avons déjà mentionnés en parlant des blennorragies latentes. Lebreton a donné les détails de la récolte du sperme dans l'*Evolution médico-chirurgicale*, p. 24, n° 1. Il recommande de faire la récolte, le matin de préférence, ou plusieurs heures après une miction, pour permettre au sperme de balayer le maximum de germes. Le malade doit d'abord faire une toilette soignée du gland. Le sperme est recueilli dans un flacon stérilisé à large ouverture, maintenu au chaud, et porté le plus rapidement possible au laboratoire. Ensemencer largement. Nous avons eu l'occasion de faire cette culture qua-

tre fois sans obtenir de résultats positifs, sur milieu de Demonchy, pur et additionné de sang.

Lebreton, pour cette culture, ensemence sur bouillon pour les associés et sur le milieu électif de Ferrari pour le gonocoque.

La culture du gonocoque est particulièrement difficile à réussir; il exige de l'albumine et de la peptone si l'on veut avoir des colonies durables et repiquables; telle est du moins l'opinion classique. On emploie pour sa culture le bouillon ordinaire et le bouillon ascite, l'urine contenant 0,5 % de peptone et de préférence albumineuse, la gélose ascite, la gélose au sang. Nous avons cru remarquer dans nos cultures faites au laboratoire de M. le Professeur Mauriac, en collaboration avec Servantie, que l'adjonction de sang, pris sur les malades, aux milieux employés par nous, avait une action empêchante; celle-ci serait peut-être due à la présence d'anticorps. Le milieu de Ferrari, d'une préparation compliquée, décrite par Lebreton dans l'*Evolution médico-chirurgicale*, n'a pas été employé par nous. Un assez grand nombre d'auteurs ont, d'ailleurs, échoué dans sa fabrication, qui comporte une sensibilisation du milieu par des cultures de gonocoque.

Les meilleurs résultats obtenus par nous l'ont été sur gélose au foie et sur le milieu de Demonchy (*Presse médicale* du 21 septembre 1921). Pour les classiques, nous l'avons vu, le gonocoque ne pousse que sur des milieux additionnés de sérosités humaines ou animales; Demonchy a montré que cette croyance était une erreur; il emploie une gélose à laquelle on ajoute une peptone riche en acides aminés. Deux variétés de peptone nous ont donné de belles cultures, abondantes, aux colonies confluentes, repiquables en séries. Les cultures doivent être repiquées toutes les 24 ou 48 heures, mais un artifice permet fort bien de conserver des souches virulentes pendant beaucoup plus de temps.

L'ouvrage classique de Dopter et Sacquepée (1921, p. 352) fait du gonocoque un aérobie strict, ce qui est une erreur. Le Docteur Demonchy nous avait autrefois fait voir des cultures maintenues en anaérobiose, sous l'huile, et conservées depuis plusieurs mois. Nous avons nous-même employé cette méthode avec d'excellents résultats. Les germes ensemencés sur bouillon, à l'aide de la pipette, selon la technique habituelle, sont maintenus sous l'huile. Au bout de 48 heures, un léger voile apparaît au niveau de la surface de contact des deux liquides, il est constitué par du gonocoque, comme nous l'ont montré les épreuves de fermentation du glucose, l'examen morphologique et la coloration. Pour la culture, l'étuve sera maintenue à 36-37° ; la température optima pour Bumm est 30-34° ; Gebhart, 37° ; Kiefer, 36° ; Wertheim et de Christmas, 36°.

Avant de préparer le vaccin, il est nécessaire de vérifier les colonies; le plus souvent, un gram montrant des diplocoques fuchsinophiles suffit amplement. Dans les cas douteux, il faut avoir recours à l'agglutination et à la fermentation des sucres.

L'émulsion des colonies dans le sérum physiologique à l'aide d'une anse de verre est facile à faire; ce fut le premier procédé employé. Mais, depuis, un grand nombre d'auteurs ont cherché à modifier la composition de l'excipient dans le but de conserver aux germes leur morphologie et leurs propriétés biologiques. Beaucoup d'auteurs, Sézary en particulier, admettent que les protéines microbiennes doivent être aussi peu modifiées que possible par la préparation du vaccin, pour que celui-ci soit actif. Or, le gonocoque se lyse très rapidement, même en culture. En milieu aqueux, les corps microbiens se désagrègent, perdent leur colorabilité et présentent une sorte de dissolution dont nous avons pu nous assurer par l'examen du microscope de plusieurs stocks-vaccins. La préparation colorée montre de petits amas granuleux ressemblant beaucoup aux champs microscopi-

ques salis par des colorants mal préparés et précipités. Le fluorure de sodium employé par Nicolle et Blaizot donne déjà un vaccin relativement stable, de même le sulfate de magnésie de Demonchy, coagulant de la sérine et de la globuline.

Un excellent procédé est celui de Costa, qui consiste à embaumer les corps microbiens à l'aide du formol, qui les tue, les fixe et leur donne une atoxicité relative. Ce vaccin tanné, examiné par nous peu de temps après sa préparation, montre des éléments ayant parfaitement bien conservé leur morphologie et ressemblant à des germes frais. Ce vaccin aurait de plus l'avantage de pouvoir servir dans les pays à température élevée.

Mais les émulsions précédentes ne sont pas encore parfaites; si certaines d'entre elles réussissent à conserver au gonocoque sa morphologie, par contre elles ne donnent pas de vaccins homogènes. La centrifugation sépare très aisément les bactéries du liquide vecteur; le simple repos provoque leur sédimentation, si bien qu'un tel vaccin montre dans l'ampoule de petites masses blanchâtres qui ne sont autres que de véritables amas microbiens. Il faut, de toute nécessité, agiter le liquide avant l'emploi pour avoir une répartition régulière des germes.

Lumière a fait sur ce sujet une communication à la Société de Thérapeutique de Paris (12 avril 1922). Il attribue les accidents de la vaccination et l'inconstance des résultats obtenus à cette mauvaise répartition des germes au sein du liquide excipient. Il propose d'émulsionner les bactéries dans un liquide vecteur de densité égale à la leur, par exemple une solution de saccharose ou de glucose de densité 1,2 à 1,25, suivant les éléments à maintenir en suspension.

Combinant la technique de Costa et celle de Lumière, nous avons préparé un vaccin dont les éléments bien con-

servés sont répartis très régulièrement dans l'excipient; laissé à la glacière et centrifugé, il ne dépose pas et conserve toujours le même aspect lactescent.

Enfin, Mauté et Nicolle ont préparé des vaccins qui ne sont plus des émulsions, mais bien des solutions de microbes; ces vaccins sont dits *autolysats*. Les germes traités par l'eau physiologique, par la soude (Mauté) ou par l'éther (Vincent) cèdent au liquide les parties constituant de leur protoplasme.

Emulsionner les germes n'est pas tout, il faut les atténuer ou les tuer. On peut diviser les divers vaccins en *vivants, chauffés* et *non chauffés*. Nous ne pensons pas qu'il existe de vaccin antigonococcique vivant. La stérilisation des *vaccins chauffés* peut se faire de la façon suivante: répartir en ampoules, chauffer trois fois de suite, à 24 heures d'intervalle, pendant une heure chaque fois, au bain-marie à 60°.

Mauté reproche aux vaccins chauffés de donner de fortes réactions locales, et d'avoir une stérilisation insuffisante, surtout si d'autres germes sont joints aux gonocoques. De ce type sont le vaccin de Wright, l'arthigon, la rhéantine. Pour avoir une stérilisation parfaite, et atténuer la toxine, on chauffe à 100° pendant 10 à 15 minutes. Demonchy a préparé un vaccin antigonococcique selon ce procédé.

La mort du gonocoque peut être obtenue également en mettant l'émulsion à la glacière, on fait ainsi pour le Lipogon 24 heures de glacière et pour le Dmegon 48 heures.

Pour les vaccins non chauffés, on emploie les *antiseptiques*, certains *agents physiques* ou la méthode des *virus vaccins*.

Ranque et Senez emploient l'*iode*, ils versent 4 à 5 gouttes de solution iodo-iodurée pour 10 cc. d'émulsion, puis 2 gouttes d'une solution d'hyposulfite à 2 % stérilisée à 120°.

Nicolle emploie le fluorure de sodium.

L'éther et le chloroforme pourraient servir tout comme le formol qui présente l'avantage de fixer les germes dans le vaccin de-Costa (formol à 1/300), qu'on élimine en centrifugeant et lavant ; on peut laisser 1/8.000 ou 1/10.000 de formol sans aucun inconvénient.

L'acide phénique est employé par Pineo et Baillie, Hecht, à la dose de 0,5 %. Comme agent physique autre que la chaleur ou le froid, Renaud a employé les rayons ultraviolets.

Citons enfin les *virus vaccins* : celui de Cruveilhier emprunte sa sensibilisatrice au sérum de chèvre immunisée, le vaccin auto-sensibilisé de Vallet l'emprunte au sujet à vacciner.

Nous passons très rapidement sur toutes ces méthodes décrites dans les traités de bactériologie et en particulier dans l'ouvrage de Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix sur la Vaccinothérapie.

Pour titrer le vaccin on peut s'y prendre de différentes manières. Lorsqu'on a une certaine habitude des cultures et des vaccins, on procède par à peu près, c'est-à-dire que d'après l'aspect de la culture, d'après son abondance, on ajoute une quantité donnée de sérum physiologique ou de sulfate de magnésie à 10/1.000, et ceci fait on examine l'opalescence du mélange obtenu qui doit être à peu de chose près toujours la même. On se rend compte qu'une semblable technique peut donner de grosses différences entre les divers vaccins. La diaphanométrie est déjà beaucoup plus précise que la méthode précédente : elle consiste à comparer l'émulsion bactérienne à une autre émulsion dont la teneur en microbes est connue et qui sert d'étalon. En pratique, l'étalon peut être une ampoule du vaccin de Vincent. Un procédé beaucoup plus exact que la diaphanométrie est celui de Wright, dans lequel on mélange dans une pipette graduée une partie de sang à une partie de vaccin,

et on dilue ensuite dans 7 à 8 volumes de sérum physiologique. On agite fortement; une goutte du mélange est colorée à la thionine phéniquée, on compte les bactéries, puis on les compare au nombre de globules rouges dont la numération a déjà été faite.

Mais la méthode la plus précise et la plus commode est celle de la pesée, 0 gr. 005 de gonocoques pesés étant encore humides correspondent environ à 10 milliards de germes.

Technique des Injections

La voie sous-cutanée est la voie la plus communément employée. Les injections sont particulièrement bien tolérées lorsqu'elles sont faites au niveau du flanc, à quatre ou cinq travers de doigts au-dessus de l'épine iliaque antérieure et supérieure. Il est avantageux de laisser une petite bulle d'air dans la seringue, elle chasse le vaccin, et évite en partie les dermo-réactions.

La voie intra-musculaire a été suivie par Hermans et Van den Branden et par Bruschetti, elle se pratique au niveau de la fesse, au lieu d'élection. Il est bon de mettre l'aiguille en place d'abord, avant de pousser le vaccin, pour éviter d'injecter le liquide dans un vaisseau.

La voie intra-veineuse, par ses réactions et par les dangers qu'elle fait courir au malade dans une affection qui est le plus souvent bénigne, est à rejeter. Elle a été employée par Fraser et Duncan; par Habermann et Heller pour l'arthigon; par Hermann et Van den Branden pour le vaccin de l'Institut Pasteur de Bruxelles.

Il nous reste à examiner la voie buccale et la voie intra-urétrale. La voie buccale est employée pour la rhéantine. Les études de Lumière et Chevrotier ont montré que l'immunisation était possible par cette voie pourvu qu'on

prenne la précaution d'enrober les vaccins dans des substances résistant à l'action du suc gastrique. Controversée au début, cette voie a été remise en honneur par les travaux de Besredka sur son biliovaccin antityphoïdique, expérimenté par Vaillant dans le Pas-de-Calais. Il serait à souhaiter que de nouvelles études soient faites sur la vaccination, per os, la rhéantine ne semblant pas un produit définitif; c'est pourtant une méthode séduisante donnant peu de réactions et parfaitement discrète.

La voie intra-urétrale a été peu employée. Nous avons vu en effet que le résultat le plus clair de l'injection de toxines dans un urètre était de le faire couler sans l'immuniser. Pompéani a essayé cette voie, Fisch également, sans beaucoup de succès.

Doses à injecter. — Salle (Thèse de Lyon) recommandait de ne pas injecter plus de 200 millions de gonocoques à la fois, Wright ne dépassait pas 300 millions, Creuzé 500. On pensait ce faisant éviter une phase négative trop marquée et trop prolongée. Au fur et à mesure qu'on expérimentait les vaccins, et que les techniques se modifiaient, les doses allèrent croissantes. Chauffard, parlant des complications articulaires de la gonococcie, débute par 500 millions pour atteindre 1 à 2 milliards.

Sézary recommande d'injecter des doses telles que chacune d'elles produise une réaction thermique; la dose à injecter n'est donc pas fixe, elle dépend du vaccin, de sa toxicité et de la sensibilité du malade.

Demonchy conseille d'injecter d'emblée: 1° dans l'*urétrite aiguë récente* à écoulement peu abondant, un demi-centigramme, soit, en poids humide, environ 10 milliards de gonocoques. De toute façon « la dose injectée devra être d'autant plus petite que les phénomènes congestifs sont plus marqués. »

2° Dans l'*urérite subaiguë* de 25 à 30 jours, 1 à 2 centigr., pour provoquer une réaction générale notable (20 à 40 milliards).

3° Dans les *complications aiguës*, dans les urétrites maintenues à l'état *subaigu* ou *latent*, on doit faire précéder ces hautes doses d'injection de 2 à 5 milliards de gonocoques.

L'influence de l'injection de doses élevées sur la production de l'immunité dans la vaccination antigonococcique a été éprouvée au point de vue expérimental par Torrey : chez le cobaye, aucune immunité n'est développée si la dose administrée est inférieure au seizième de la dose mortelle. Au contraire, quand la dose injectée s'élève au huitième ou au douzième de la dose fatale, une immunité marquée apparaît.

Demonchy, dans une note présentée à la Société de Biologie (28 juin 1919), concluait d'ailleurs : « On voit que la guérison ne dépend pas du nombre des injections, mais bien de la quantité d'antigène, et qu'elle ne se produit généralement, qu'après avoir atteint ou dépassé 80 milliards (en moyenne 150 milliards). »

Camus remarque que l'organisme réagit avec des vitesses différentes selon la quantité de vaccin mise en jeu ; on a une immunisation rapide avec une forte dose de vaccin, lente avec une dose faible, mais il est probable que : « Si une méthode suffisamment sensible pouvait révéler la moindre activité virulicide du sérum qu'on en reconnaîtrait l'existence beaucoup plus tôt après la vaccination et l'on serait amené à conclure que ce qui varie réellement à l'origine avec la quantité de vaccin employée ce n'est pas l'époque de début de la réaction, mais bien la quantité de substance virulicide formée. »

Renouvellement des injections. — Quand faut-il renouveler les injections ? On peut en faire une première faible

et attendre 4 ou 5 jours avant de la répéter. Il est plus simple de piquer, tous les deux jours, la phase négative ne durant guère plus de 36 heures.

L'indice opsonique servait autrefois de guide ; il n'est plus employé aujourd'hui, il ne concorde nullement avec les résultats cliniques (Mainini, Citron).

Demonchy a voulu se guider pour la conduite du traitement sur les modifications microscopiques de l'écoulement, en faisant la numération des phagocytes et du nombre de gonocoques par rapport à 100 leucocytes. Pendant l'hiver de 1919, nous avons fait un certain nombre de numérations dans le laboratoire du D^r Demonchy ; nous croyons qu'il a abandonné aujourd'hui cette technique.

Ramond et Charlet, faisant la numération des gonocoques en série au cours de la blennorrhagie urétrale aiguë concluaient que la numération ne peut fournir aucun renseignement sur la thérapeutique à suivre. La clinique seule doit donc guider dans le choix de la dose et la répétition des injections : « On peut considérer comme critérium d'une vaccination bien conduite, le fait de déterminer à chaque inoculation de virus-vaccin, une réaction de l'organisme légère et, pour ainsi dire, seulement esquissée. » (J. Parisot et P. Simonin).

Réactions à l'inoculation des Vaccins

Quelles sont les réactions provoquées chez un malade atteint de blennorragie par l'injection d'un vaccin antigonococcique ? Pour la commodité de la description, nous diviserons les réactions en :

Locales.

Focales.

Générales.

Humorales.

Réactions locales. — Parisot et Simonin ont étudié les réactions locales provoquées par l'inoculation des auto-vaccins. Voulant avant tout décrire ce que nous avons vu, nous étudierons particulièrement les réactions provoquées par un vaccin du type employé par nous, c'est-à-dire un vaccin au sulfate de magnésie à 10/1.000, porté à 100° pendant 10 minutes, la dose injectée étant supposée atteindre 5 à 10 milliards de gonocoques.

1° Le plus souvent, l'injection faite au niveau du flanc à quatre travers de doigt au-dessus de l'épine iliaque antérieure et supérieure amène peu de réactions. Le malade, l'injection faite, sent une très légère cuisson, puis celle-ci disparaît. Au bout d'une demi-heure environ, la région est sensible, endolorie et donne à peu près l'impression qu'on

a après avoir reçu un coup de violence moyenne ; en même temps, le côté gêne un peu les mouvements d'extension et de flexion du tronc. En 5 à 6 heures, tout a disparu.

L'inspection ne montre aucune rougeur anormale autour de la piqûre ; la palpation est peu sensible, elle décèle fréquemment au niveau du lieu de l'injection un petit nodule douloureux ; les ganglions de l'aîne correspondante peuvent augmenter légèrement de volume, la région allant du pli de l'aîne au lieu de la piqûre étant un peu sensible. Tout ceci a d'ailleurs disparu en 24 à 48 heures.

2° Autour de la piqûre, la peau se soulève légèrement et un petit placard érythémateux apparaît ; les mêmes phénomènes que précédemment existent, mais plus marqués ; l'œdème disparaît, mais il laisse à sa place un petit nodule, fondant en quelques jours.

3° D'autres sujets réagissent beaucoup plus vivement. Les douleurs sont plus marquées, la région de la piqûre forme un grand placard érythémateux, sensible spontanément et à la pression. Les ganglions de l'aîne engorgés sont eux-mêmes un peu douloureux.

Jamais nous n'avons eu de suppuration ou de nécrose et cependant il nous a été donné de faire un assez grand nombre de vaccins à la clinique du Dr Demonchy ; le vaccin antigonococcique préparé comme il est dit plus haut n'offre donc pas de danger, du moins localement.

On a voulu donner aux réactions locales une valeur diagnostique, elles seraient plus marquées chez les porteurs de gonocoques que chez les sujets sains. Shattuck et Whittemore ont constaté des réactions dans tous les cas gonococciques ou non. Pour notre part, nous avons vu des sujets en pleine phase aiguë ne pas donner de réactions locales et cela pendant toute la durée du traitement. Tout dernièrement, chez un malade traité pour arthrite, sur un total de 8 piqûres, nous n'avons eu qu'une réaction locale marquée.

Réactions focales. — Les réactions focales sont comparables à la réaction d'Herxheimer dans la syphilis. Asch a signalé qu'au niveau des lésions urétrales, l'endoscopie permettait de constater la remise en activité passagère des foyers. Dans les cas aigus, l'écoulement subit une recrudescence passagère, devient hyalin pour diminuer au bout de 3 ou 4 jours. Dans les cas chroniques, la goutte augmente de volume, quelquefois même il y a réactivation et dans ces cas, l'examen microscopique des sécrétions permet souvent d'y déceler le gonocoque.

Lumière (*Bull. génér. de Thérap.* p. 32, 1916-17) aurait vu le gonocoque d'abord intra-leucocytaire devenir extra-leucocytaire, sous l'action du vaccin, puis former des amas en dehors des cellules, enfin s'agglutiner et subir la bactériolyse, ceci dans un tiers des cas. Chez un étudiant traité par un auto-vaccin, à la suite d'une élévation de température atteignant $40^{\circ}3$, nous avons vu, les jours suivants, les gonocoques, d'intra-leucocytaires qu'ils étaient devenir extra-leucocytaires et former des amas. En même temps, ces germes présentaient à l'examen microscopique une forme moins nette qu'à l'ordinaire. N'ayant que ce cas à citer, nous ne voulons en tirer aucune déduction. Il nous semble que le plus souvent l'écoulement se tarit sans qu'on ait vu les gonocoques suivre dans leur évolution la marche décrite par Lumière ; ils se raréfient de plus en plus dans les préparations, pour disparaître un beau jour, sans avoir jamais présenté de phase bien nette d'agglutination.

Réactions générales. — Les réactions générales sont surtout très marquées à la suite des injections intraveineuses, qui nécessitent le repos au lit du malade. (Habermann, Heller, Fraser et Duncan).

Bruck et Sommer, injectant 1/10 de cc. d'arthigon eurent des réactions thermiques supérieures à $1^{\circ}5$.

Mais les injections sous-cutanées peuvent-elles aussi donner de fortes réactions générales ? L'étudiant S..., 23

ans, à la troisième piqûre, à la suite de l'injection de 3/4 de cc. d'un vaccin au sulfate de magnésie, titrant environ 5 milliards au cc. fit une réaction thermique atteignant le soir de la piqûre 40°3. Le lendemain matin, le 30 novembre, la fièvre était encore de 39°6. Le malade dut garder le lit pendant 3 jours. Malgré cette forte hyperpyrexie, les gonocoques ne disparurent pas de l'écoulement, ceci n'irait pas avec l'opinion émise par Roller, Meltzer et Lüdke qui prétendent que les vaccins agiraient surtout par élévation de température.

Pour Frassi, l'ascension thermique se ferait avec deux clochers ; l'organisme hypersensible réagit d'abord au vaccin, un certain nombre de gonocoques détruits apparaissent ensuite dans les tissus, et réalisent une nouvelle vaccination.

Brüns répétant les expériences de Sommer avec l'*arthigon* eut des élévations de température atteignant 4°; chez des femmes saines il eut jusqu'à 3°8.

Habermann n'attache aucune valeur à l'hyperpyrexie provoquée; chez 38 % de sujets sains, il eut des températures atteignant 39°3. Par contre, l'élévation thermique manqua 5 fois sur 32 malades atteints de blennorrhagie.

Sézary pense que la réaction thermique est à rechercher et il recommande d'employer des doses telles qu'elles provoquent chez les malades une légère élévation de température.

Réactions humorales. — L'injection d'un vaccin, d'après Wright, amène pendant un certain temps un fléchissement dans la défense du sujet : c'est la phase négative, pendant laquelle l'index opsonique baisse et pendant laquelle également les phénomènes cliniques s'aggravent.

La phase positive lui succède, l'écoulement diminue d'intensité, cette phase est habituellement moins nette que la précédente. Au dire de Wright, les petites doses ne donnent pas de phases négatives ; les doses moyennes amènent une chute de l'index opsonique durant 24 à 36 heures, la

phase positive correspondante durant 7 à 9 jours; les doses fortes, celles qu'on emploie couramment aujourd'hui, amènent une chute rapide de l'index opsonique qui se relève ensuite pour redevenir normal au bout de 3 ou 4 jours. De trop fortes doses mettant le sujet en phase négative marquée peuvent amener des complications. A ce sujet, nous pouvons rapporter le fait suivant: Un infirmier d'une clinique urologique s'était créé une clientèle venant hors des heures de consultation. Un jour il injecta à un de ses malades une dose élevée d'un vaccin qu'il voyait couramment employer. Le résultat de cette injection fut une prostatite aiguë qui d'ailleurs ne nécessita pas l'intervention.

Pour Pinéo et Bull, la phase négative serait inconstante.

On peut se demander ce que produit l'injection de vaccin chez l'animal et le sujet sain. Pompéani rapporte dans sa thèse avoir essayé d'immuniser la chèvre. Au bout d'un an, la valeur immunisante du sérum obtenu n'était pas très élevée, puisque 2 cc. de ce sérum neutralisaient 5 cc. de toxine seulement. Stérian, de nos jours, semble avoir obtenu de meilleurs résultats. Son vaccin présente des propriétés curatives indubitables, du moins en ce qui concerne les complications de la blennorrhagie.

Nous avons déjà cité Torrey qui a montré la nécessité d'injecter au cobaye $1/8^e$ ou $1/12^e$ de la dose fatale pour obtenir une immunité solide.

Thomson a expérimenté son vaccin détoxiqué sur l'homme sain (*Lancet* 1919, p. 374). L'injection de 100 millions de germes de vaccin ordinaire, suivie d'une autre injection de 200 millions, ne montre aucune substance déviant le complément dans le sérum; par contre, 5 milliards de germes détoxiqués sont déjà efficaces. Ce résultat est extrêmement intéressant; il prouve une fois de plus la nécessité d'injecter des doses élevées si l'on veut faire apparaître des anticorps dans le sérum.

Pour montrer l'action de la vaccination sur l'apparition d'anticorps dans le sérum, citons les résultats de Magner (*Lancet*, 1920, p. 123).

Sur 20 malades examinés avant tout traitement on eut 20 déviations du complément négatives ; après 4 injections, 12 furent positives. Corbett et T. E. Osmond prétendent malheureusement qu'il n'y a pas de relation entre les résultats cliniques et la déviation du complément. On peut guérir sans que les réactions de laboratoire mettent en évidence des anticorps dans le sérum. Citons cependant une autre statistique, celle de Define.

Sur 46 malades, dont la déviation du complément fut étudiée avant la vaccination, on trouva :

13 positives, 5 douteuses, 28 négatives.

Après la cure vaccinale :

41 positives et 5 négatives.

Accidents de la vaccination. — Nous avons peu de renseignements sur les accidents survenus au cours de la vaccination gonococcique et imputables indiscutablement au vaccin : Vassiliew après l'emploi de modiques quantités de vaccins vit une néphrite parenchymateuse aiguë apparaître. Gramenitzkj cite une observation analogue. On cite également des observations de cholecystites ou d'appendicites aggravées par la vaccination.

Mode d'emploi du vaccin. — Le vaccin seul peut-il guérir ? C'est toujours la grosse objection que l'on fait à la vaccinothérapie des urétrites gonococciques, les succès étant mis sur le compte des lavages au permanganate effectués pendant la cure vaccinale. Luigi Frassi qui a étudié la littérature à ce sujet cite :

1 cas de Aromstan.

1 cas de Stewart.

1 cas de Mauté.

2 cas de Define.

64 cas de Coppeli guéris par l'emploi du vaccin seul.

Janet aurait également obtenu des guérisons sans lavages avec le vaccin de l'Institut Pasteur. Blanchot (Thèse de Maletête, Bordeaux 1922), employant le vaccin de l'Institut Pasteur, est loin d'avoir obtenu ces résultats. Janet reconnaît d'ailleurs que bien souvent il a été obligé d'achever la guérison par des lavages au permanganate. Demonchy a employé également cette méthode et a pu obtenir la guérison en 5 ou 6 lavages après l'injection de 80 à 200 milliards de germes.

Au sujet de la conduite du traitement, eitons Demonchy. D'après cet auteur, on peut faire intervenir le traitement local dès le début, on devra se contenter alors de lavages de l'urètre antérieur (même si l'urètre postérieur est atteint), et injecter, tous les trois jours, des doses de 2 à 5 milligrammes (5 à 10 milliards de gonocoques), en évitant la réaction générale et en attendant toujours sa disparition complète depuis 24 heures avant de procéder à une nouvelle injection. On n'aura recours aux grands lavages et aux plus fortes doses qu'à la période de déclin.

Dans le cas où les lavages uréthro-vésicaux ont été faits dès le début, Demonchy conseille d'employer le vaccin à la période de déclin de l'urétrite; mais la première méthode serait la plus rapide des deux.

Dans l'urétrite chronique, nous avons discuté l'emploi d'un vaccin antigonococcique pur ou contenant les associés. Il semble qu'on doive se rallier aux vaccins polygéniques, ou, comme Grimberg, faire la vaccinothérapie en deux temps : dans une première phase s'attaquer aux gonocoques, dans une seconde aux associés.

Naturellement le vaccin ne dispense nullement d'user des moyens ordinaires, les grands lavages seront employés dans l'urétrite aiguë; la dilatation au béniqué et l'endoscopie dans l'urétrite chronique, le vaccin ne pouvant modifier les zones d'infiltration, seuls les moyens mécaniques peuvent agir.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

(Personnelle.)

A... , Faustin, 20 ans. Ne signale aucun antécédent pathologique remarquable. Il se présente à nous, le 13 septembre 1922, parce qu'il est atteint d'un écoulement urétral, le coït infectant ayant eu lieu le 8 septembre. C'est, le 12 au matin, qu'il aurait remarqué une goutte de pus au niveau du méat, son attention ayant été attirée de ce côté par des sensations de brûlures à la miction.

Le malade examiné, le 13 septembre, vers dix heures, n'ayant pas uriné depuis une heure et demie environ, a le gland recouvert d'un coton taché d'un pus jaunâtre, épais. Ce pus examiné au microscope montre de nombreux leucocytes bourrés de diplocoques Gram négatifs. Très rares cellules épithéliales.

Le pus estensemencé sur gélose au foie à 37°.

Le 15 septembre: Culture peu abondante de diplocoques Gram négatifs avec lesquels on fait un vaccin en milieu au sulfate de magnésie.

1^{re} injection, le 15 septembre, de 3/10 cm³.
2^e — 18 — 7/10 —
3^e — 21 — 1 — (4^e perman-
ganate à 1/4000 dans l'urètre antérieur.)
4^e injection, le 23 septembre, de 1 cm³.

La culture n'ayant permis que l'obtention d'une petite quantité de vaccin, celui-ci est cessé. Vu le 25 septembre, l'écoulement a considérablement diminué, il persiste, entre les mictions, une petite goutte laiteuse, l'urine examinée dans un verre est limpide, mais montre quelques filaments. Le malade est mis au Santal à dose progressive de 6 à 12 capsules.

A... F., revu vers les premiers jours d'octobre a cessé son traitement et repris sa vie ordinaire. Par la pression au niveau de l'urètre on ramène un léger suintement qui, examiné au microscope, ne renferme pas de diplocoques.

Le vaccin semble avoir hâté la guérison, qui a sans doute été favorisée également par les injections faites dans l'urètre antérieur, et par le Santal.

OBSERVATION II.

(Personnelle.)

M... , René, 19 ans. Employé aux Chantiers de la Gironde.

Ce malade nous est envoyé par M. le Dr Joulia, porteur d'un écoulement datant de deux mois environ. Cet écoulement aurait été traité, dès le début, par le Salol et l'Urotropine, les prescriptions furent suivies pendant 12 jours. Puis le malade voyant l'écoulement diminuer, les brûlures à la miction s'atténuer et disparaître suspend ce traitement. Un écart de régime a ramené l'écoulement, c'est pourquoi M. R. est allé à la consultation des maladies vénériennes.

Examiné, le 26 novembre, l'écoulement est trop peu abondant pour permettre un ensemcement, le malade interrogé, avoue avoir uriné depuis une demi-heure seulement. Quelques centimètres cubes d'urine peuvent être recueillies dans un verre, ils sont remplis de filaments tombant rapidement au fond ; ces filaments sont alors ensemcés sur gélose au sang et sur gélose peptonée.

Le 28: Culture abondante sur gélose peptonée, en tartine de beurre, de diplocoques ne prenant pas le Gram. Fabrication d'un auto-vaccin.

1^{re} injection, le 8 novembre, de $1/4$ cm³. Réaction locale assez marquée.

2^e injection, le 10 novembre, de $1/2$ cm³.

3^e — 13 — $3/4$ — Le flanc droit au niveau duquel a été faite la piqûre est très douloureux. Le malade souffre de la tête, se sent courbaturé; le 14, il doit se reposer toute la matinée.

4^e injection, le 15 novembre, de $3/4$ cm³. M. le Professeur Petges examine le malade et constate que l'écoulement existe toujours, la pression sur l'urètre ramène, en effet, une grosse goutte, d'apparence laiteuse. L'interrogatoire du sujet et le toucher montrent qu'il n'y a pas de complications ni du côté de l'urètre postérieur, ni de la prostate.

5^e injection, le 18 novembre, de 1 cm³.

6^e — 21 — 1 cm³. Un peu de courbature et de céphalée. A partir de ce jour, le malade prend du Santal à dose progressive de 6 à 12 capsules. L'écoulement est moins abondant et muqueux.

7^e injection, le 25 novembre, de $1\text{ cm}^3\frac{1}{2}$. Cette injection provoque une réaction locale et une réaction générale assez marquées.

Le malade revu cinq jours après ne présente qu'un léger suintement au niveau du méat, il ne prend plus de Santal depuis trois jours.

Le malade est revu à la date du 5 décembre; la guérison clinique s'est maintenue.

Dans ce cas, la vaccinothérapie semble avoir aidé à guérir une blennorragie traînante, mal traitée par un malade insouciant. Le Santal donné au moment où l'écoulement était devenu peu abondant a suffi pour terminer, en quelques jours, une blennorragie que la vaccinothérapie avait déjà considérablement améliorée.

OBSERVATION III.

(Personnelle.)

G... Henri, 19 ans. Nous est envoyé, le 26 octobre par M. le D^r Blanchot. A la suite d'un coït, il y a quinze jours

environ, aurait vu, quatre à cinq jours après, un écoulement apparaître au niveau du méat.

Examiné, le 26 octobre, la pression sur l'urètre fait apparaître au méat une grosse goutte de pus verdâtre, dans lequel, au microscope, on constate la présence de nombreux leucocytes avec des diplocoques ne prenant pas le Gram, intra et extra leucocytaires. Ganglions au niveau de l'aîne droite.

Ensemencement sur gélose au sang et gélose au foie, le 26 octobre.

Le 28: Culture abondante sur gélose au foie. Auto-vaccin.

1^{re} injection, le 7 novembre 1922, de $1/4$ cm³.

2^e — 10 — $1/2$ —

3^e — 13 — $3/4$ —

4^e — 18 — 1 — Légère

réaction locale.

5^e injection, le 20 novembre 1922, de 1 —

6^e — 25 — 1 — $1/4$.

7^e — 27 — 1 — $1/2$.

A partir de la quatrième injection, le malade prend du Santal de 6 à 12 capsules, progressivement.

Le 27 novembre, date à laquelle fut faite la dernière piqûre, l'écoulement n'était pas guéri. Il persistait toujours au niveau du méat une grosse goutte de couleur blanc jaunâtre.

Cette observation est donc un échec à mettre sur le compte de la vaccinothérapie. Elle présente ceci d'intéressant, c'est que ce malade n'a jamais réagi aux piqûres, la quatrième injection, seule, a été douloureuse au niveau de la piqûre; mais jamais il n'y a eu de céphalée, de malaise ou de courbature montrant une réaction marquée de vaccinothérapie sur l'organisme.

OBSERVATION IV.

(Due à l'obligeance de M. le Docteur Piéchaud.)

S... Marcel, 19 ans. En traitement à l'hôpital de Bel-Air,

pour une affection sur laquelle nous n'avons pas de renseignements, présente une blennorrhagie qui aurait débuté, le 30 juin. Cette blennorrhagie n'a subi aucun traitement.

Le pus est prélevé, le 7 juillet, par M. le D^r Piéchaud, qui fait un ensemencement sur gélose au sang, le sang étant fourni par le malade lui-même, Echec de la culture.

Le 10 juillet: Examen du pus, nombreux gonocoques intra et extra-leucocytaires, on ensemence à nouveau sur le même milieu et rien ne pousse.

Le 12 juillet, M. le D^r Piéchaud pensant à une action empêchante du sang du malade fait une nouvelle gélose au sang, cette fois, le sang est emprunté à M. le D^r B.... Cette fois la culture réussit.

1^{re} injection, le 18 juillet, de $1/4$ cm³.

2^e — 22 — $1/2$ —

3^e — 26 — 1 — Réaction fébrile,

douleur et fluxion ganglionnaire.

4^e injection, le 30 juillet, de $3/4$ cm³.

5^e — 2 août $3/4$ —

6^e — 5 — 1 — Réaction fébrile.

7^e — 8 — $3/4$ —

8^e — 11 — $3/4$ —

9^e — 14 — 1 — $1/4$.

10^e — 17 — 1 — $1/2$.

Le malade quitte l'hôpital, coulant à peu près autant qu'à son entrée.

Revu, le 22 août, l'écoulement est toujours aussi abondant, et fourmille de gonocoques. M. le D^r Piéchaud recommande alors au malade de faire des injections à la seringue avec du permanganate à 1 pour 4000.

Le 26 août, tout est terminé.

Sur le conseil de M. Piéchaud, nous sommes allé voir ce malade à son domicile, le 6 décembre 1922. Le malade a repris son régime ordinaire, a coïté et bu, la guérison s'est cependant maintenue.

Cette observation, dans laquelle aucun traitement n'a été

adjoind à la vaccinothérapie pendant toute sa durée, montre que cette méthode est insuffisante à amener, par elle seule, la guérison. Mais la vaccinothérapie prépare le terrain, et d'une façon merveilleuse, puisque quatre injections de permanganate ont suffi pour tarir définitivement l'écoulement.

OBSERVATION V.

(Due à l'obligeance de M. le Professeur Petges.)

M. B... J., 19 ans. Etudiant. Sujet vigoureux, bien portant, a contracté, en octobre 1921, une blennorrhagie aiguë, traitée par le D^r Hertzbischoff, qui a duré jusqu'en décembre, sans que, jusqu'au mois d'avril, il ait existé d'écoulement, de récurrence, ni aucun signe permettant de supposer un état chronique.

En avril 1922, M. B..., qui a des relations régulières avec une femme depuis plusieurs semaines, est atteint de phénomènes aigus dont la description rappelle bien une nouvelle blennorrhagie, ce qu'il ne veut pas admettre dans la certitude inébranlable de la pureté médicale de la femme avec qui il a des relations. Il est traité pendant quelques semaines à Paris, par le D^r Dennerée, par une médication interne : salicylate de soude, alcalins, urotropine, balsamiques, etc...

En juillet 1922 venant habiter Bordeaux pendant quelques mois, il m'est adressé par le Professeur Cruchet, dans l'état suivant : écoulement très abondant, jaune, fluide, dont la formule microscopique est celle d'une blennorrhagie aiguë, avec de nombreux leucocytes polynucléaires farcis de gonocoques, et des amas disséminés de gonocoques extra-cellulaires. D'accord avec M. Cruchet, indépendamment d'un traitement très simple, par de la tisane de chiendent, avec 1 gr. 50 d'urotropine et 0 gr. 50 de benzoate de soude, il est envoyé au laboratoire des D^{rs} Bonnard et Piéchaud, pour prélèvement de pus, culture, et fabrication d'un auto-vaccin.

26 juillet 1922: Douleurs pénibles à la miction, même état du pus aussi abondant qu'auparavant. Prescription : cesser l'urotropine et le benzoate, et les remplacer par : salicylate de soude et bicarbonate de soude, de chaque, 2 gr. 50.

27 juillet : 1^{re} injection d'auto-vaccin envoyé par MM. Bonnard et Piéchaud, à la dose de $1/4$ cm³.

2^e injection, le 29 juillet, de $1/2$ cm³.

3^e — 1^{er} août, $3/4$ cm³, les phénomènes inflammatoires subjectifs sont atténués incontestablement, l'écoulement est moins abondant, le pus, plus pâle et plus épais.

4^e injection, le 3 août, de 1 cm³.

5^e — 7 — 1 —

6^e — 11 — 1 — $\frac{1}{2}$.

L'écoulement est très atténué et se réduit à une forte goutte opaline laiteuse survenant une à deux heures après la miction ou le matin au réveil. Je prescris des balsamiques, 6 à 12 capsules de Santal salolé avec une injection matin et soir de cyanure de mercure et de permanganate de potasse mélangés extemporanément.

7^e injection, le 16 août, de 2 cm³, avant le départ de M. B... pour Paris, M. le Professeur Cruchet et moi l'adressons à son médecin.

10 décembre : J'ai eu a plusieurs reprises des nouvelles de ce malade par M. le Professeur Cruchet qui eut l'occasion de le voir à Paris, peu après son départ de Bordeaux, et qui m'a fait la relation suivante :

Deux nouvelles injections du même auto-vaccin ont été pratiquées à Paris, et vers le 25 août-1^{er} septembre, la guérison pouvait être considérée comme acquise.

L'impression du Professeur Cruchet, comme la mienne est que, chez ce malade qui traînait une blennorragie depuis près de deux mois, la guérison est survenue avec un traitement interne et externe minimum, avec un régime diététique de vacances difficile à suivre comme il aurait convenu, sous l'influence de la vaccination qui a été faite, ou, qu'en tous cas, cette vaccination a eu dans le traitement un effet thérapeutique majeur. S'agissait-il, comme le voulait impérieusement le sujet, désireux de ne pas douter de la femme aimée, d'un état aigu dans le cours d'une blennorragie chronique, ou bien comme, plus sceptique que ce jeune homme, je l'ai pensé, d'une blennorragie aiguë, il est difficile de l'affirmer. Mais, ce qui est indéniable, c'est qu'en un mois, ces phénomènes

traînants, chroniques, ou en train de le devenir, ont guéri dans le cours d'une vaccination d'auto-vaccin.

OBSERVATION VI.

(Servantie et Gueutier.)

G... H., 20 ans. Le coït infectant aurait eu lieu, le 18 juillet 1922, quatre jours après, G... aurait ressenti des picotements au niveau de la partie antérieure de l'urètre. Le 23 juillet, apparition d'un écoulement jaunâtre abondant. Le malade qui s'entraîne pour la traversée de Bordeaux à la nage, ne se soigne pas. Le 5 août, à la suite de la traversée de Bordeaux, survient une orchépididymite droite.

Le malade envoyé au laboratoire de l'Hôpital St-André est examiné par M. Servantie, qui ensemence le pus, le 8 août, et fait un repiquage, le 10.

1^{re} piqûre, le 16 Août, de 1/2 cm³. Réaction locale légère. Sédation de la douleur de l'orchite.

2^e piqûre, le 19 août, de 8/10 cm³. Réaction générale très marquée, l'orchite est très améliorée; le cordon restant douloureux spontanément et à la palpation.

3^e piqûre, le 22 août, de 1 cm³.

4^e — 24 — 1 — ¼. Réaction locale, douleur, rougeur, gonflement de la région de la piqûre.

A partir de cette date, l'écoulement est très amélioré, il persiste un suintement incolore entre les mictions.

5^e piqûre, le 6 septembre, de 1 cm³. Lavages de l'urètre antérieur au permanganate à 1/4000.

Le malade, ne souffrant plus, va à la chasse.

6^e piqûre, le 8 septembre, de 1 cm³ ¼.

7^e — 11 — 1 cm³ ½.

Le malade paraît cliniquement guéri, il ne coule plus entre les mictions, le testicule droit est indolore, il persiste cependant un nodule sensible au niveau de la queue de l'épididyme. En faisant uriner le malade on trouve dans le liquide de miction quelques filaments.

G... H., revu par nous, le 31 octobre coule à nouveau. Vers le milieu d'octobre, à la suite d'écarts de régime, il aurait remarqué une goutte au niveau du méat, il prend du Santal, aussitôt l'écoulement se déclanche aussi abondant qu'au début de sa blennorragie.

Le 4 novembre : La culture n'ayant pas réussi, on conseille au malade de faire des lavages.

Cette observation met en garde contre les conclusions tirées trop rapidement d'une observation. Il est indéniable que le vaccin a eu une action bienfaisante sur l'orchite, il a même aidé à provoquer la guérison apparente du malade, mais il semble qu'il n'a pas amené la guérison réelle. Cependant, il est possible que le malade se soit de nouveau infecté après sa série de vaccin, il nie tout coût pendant la fin de septembre et le mois d'octobre.

OBSERVATION VII.

(Due à l'obligeance de M. le Docteur Legros.)

X... Le malade s'infecte, le 30 décembre 1921, et l'écoulement apparaît, vers le 5 janvier, sans avoir été précédé d'aucun signe annonciateur d'une blennorragie. L'examen du pus, fait au microscope, montre une blennorragie à gonocoques qu'on traite par les lavages au permanganate, faits matin et soir et des capsules d'Arrhéol.

Un second examen au microscope montre que l'infection est en bonne évolution, et à un troisième examen, fait au début de février, les gonocoques ont disparus de la préparation. Cependant, au début du mois de mars, quoique l'écoulement ait disparu, il persiste toujours, une goutte, le matin au réveil.

Le 15 avril 1922, le malade qui n'a cessé de se soigner, se fait une injection de permanganate à un titre trop élevé. L'irritation provoquée par le liquide caustique ramène l'écoulement.

Le 12 mai, l'examen du liquide purulent montre une infection gonococcique. Un auto-vaccin est alors fabriqué dans le laboratoire de MM. Bonnard et Piéchaud.

La première injection est faite, le 29 mai, à la dose de $1/5$ de cm^3 , et les piqûres sont renouvelées deux fois par semaines, le lundi et le vendredi en augmentant chaque fois de un cinquième de centimètre cube jusqu'au centimètre cube entier. A la suite des injections, on ne constate aucune élévation de température, à peine un léger malaise.

C'est à la septième piqûre, le 21 juin, 23 jours après le début du traitement, que l'écoulement, jusque là abondant, s'est arrêté ; le malade avait donc eu trois injections à la dose de un centimètre cube.

L'examen du pus fait à cette date ne montre plus de gonocoques. Malgré quelques excès de vin ou de bière, la guérison se maintient, l'urine examinée dans un verre, montre de rares filaments, légers, d'aspect muqueux.

Les piqûres sont continuées à la dose de un centimètre cube jusqu'à la douzième, qui fut faite, le 7 juillet 1922.

Le 11 juillet, très rares filaments dans les urines, ces filaments examinés au microscope montrent de petits bacilles Gram positifs, quelques leucocytes polynucléaires et des cellules épithéliales.

Ce malade de M. le Dr Legros, traité par la méthode classique du permanganate à 1 pour 4000, en grands lavages, n'a pu être guéri de cette façon. Le permanganate a fait disparaître l'écoulement sans détruire les microbes qui en étaient responsables. Il a suffi d'une irritation du canal urétral par une solution forte pour remettre tout en question ; mais la vaccination antigonococcique faite à ce moment, a eu une action indéniable sur l'écoulement, puisque nous voyons celui-ci jugulé le 21 juin, à la suite de trois injections à dose élevée. Nous n'ignorons pas que certains écoulements guérissent à la suite d'une rechute : un petit kyste, par exemple, s'est vidé, a infecté l'urètre, mais la collection purulente responsable du passage à la chronicité de la maladie n'existe plus, le permanganate n'a plus qu'à agir sur une infection en surface et fait alors merveille. Pour notre part, nous croyons qu'il n'y a pas simple coïncidence entre la guérison de l'urétrite et la vaccinothérapie, mais nous ne pouvons apporter une certitude en faveur de notre hypothèse.

OBSERVATION VIII.

(Etudiant traité par M. le Docteur Darget.)

O..., 23 ans. A la suite d'un coït ayant eu lieu le 14 juillet au matin, le malade a l'attention attirée du côté de son urètre, le 17 juillet, par une sensation de fourmillement, de cuisson. Il ramène par la pression une goutte d'un pus épais, jaune verdâtre. Il se présente, le soir même, à la consultation de M. le D^r Darget qui lui conseille de faire, matin et soir, une injection de 6 à 6 cm³ d'Airol, à 3 %.

Sous l'action de ce traitement, l'écoulement, après avoir passé par un maximum deux jours après le début des injections, diminue très rapidement, et le 22 juillet, le malade se présente au D^r Darget avec un urètre enflammé, mais à peine suintant. Par contre, si l'écoulement allait mieux, l'état général du sujet, bien portant jusque là, s'était modifié d'une façon inquiétante, puisque, le 22 au soir, alors que l'écoulement semblait à peu près guéri, le malade se plaignait d'une céphalée et d'une rachialgie violentes, et d'une grande lassitude. La température était de 39°, accompagnée de sueurs abondantes et de frissons.

Le traitement par l'Airol est alors supprimé, mais l'état général ne s'améliore pas et l'écoulement reprend plus abondant que jamais.

Le 29 juillet, le patient se présente au D^r Darget dans un état lamentable. Il a failli s'évanouir une heure auparavant, souffre de la tête, se plaint d'une grande sensation de faiblesse, et d'angoisse précordiale. Le pouls pris par M. le D^r Darget bat 125 pulsations à la minute, et l'auscultation fait redouter une complication du côté du cœur.

M. le D^r Darget fait alors à O... une injection de 1/4 cm³ d'un auto-vaccin préparé par le D^r Massias, le 22 juillet. Le malade rentre chez lui, boit un bol de lait, et se couche.

Le lendemain matin, au réveil, sensation de bien-être étonnante, par rapport aux phénomènes de la veille, la céphalée et la rachialgie ont disparu, la température est normale, seul, le pouls reste un peu rapide et cet état persiste pendant cinq à six jours environ.

Le vaccin est continué, le traitement par l'Airol repris, on lui substitue d'ailleurs rapidement le permanganate de potasse, l'état général reste bon, l'état local s'améliore rapidement.

Nous ne voulons pas commenter cette observation donnée par le malade lui-même, cependant, elle nous semble démonstrative quant à l'action du vaccin sur les phénomènes généraux, et, étant donné la rapidité de l'amélioration, nous sommes sans doute en droit de parler d'une action de choc.

OBSERVATION IX.

(Personnelle. Malade du Service de M. le Professeur Mauriac.)

G... I, 30 ans, garçon de café. Marié à une femme de 23 ans, coïte avec elle au début des règles, celle-ci ayant, dit-il, dans l'intervalle, des pertes blanches abondantes.

Le malade coule, environ trois à quatre jours après ce coït et éprouve des démangeaisons dans la partie antérieure de l'urètre et des cuissons à la miction. L'émission du dernier jet d'urine est douloureuse, accompagnée d'un spasme et de quelques gouttes de sang. Il semble que la contamination de l'urètre postérieur et du col de la vessie aient été provoquées par des injections de permanganate faites à la seringue.

Mais les phénomènes inflammatoires, malgré ces symptômes, ne sont pas très prononcés, car le malade, peu intelligent, ne continue pas moins à avoir des rapports avec sa femme.

L'épaule droite devient douloureuse, puis le coude du même côté, puis tous ces symptômes disparaissent pendant une huitaine de jour.

Le 2 novembre, l'articulation scapulo-humérale gauche, se prend à son tour, elle est douloureuse spontanément et à la pression, légèrement augmentée de volume, mais la peau n'a pas changé d'aspect à son niveau. La radiographie ne montre aucune altération des extrémités osseuses.

Le 6 novembre, injection d'un stock-vaccin, à la dose de $1/4$ de cm^3 ; $1/2$ cm^3 , le 13; 1 cm^3 , le 15; 1 cm^3 $\frac{1}{4}$, le 17.

A la suite de ces injections, aucune réaction locale ou générale, la température oscille aux environs de 37°.

L'examen de la goutte, peu abondante, montre des diplocoques Gram négatifs qui, ensemencés sur gélose au sang, gélose au foie, gélose peptonée, ne poussent pas.

Le 22 novembre, injection de 1 cm³ ½ de vaccin, la température est de 37°6 le soir à cinq heures. L'épaule va mieux.

Le 24 novembre, 1 cm³ ¼, température 36°5. La blennorragie traitée par des injections de permanganate, indépendamment de la vaccinothérapie est en bonne voie de guérison.

Le 27 novembre, injection de un demi-centimètre cube d'un nouveau stock-vaccin qui provoque, cette fois, une légère réaction locale et générale, la température monte à 37°9. Le poignet gauche se prenant on soumet l'épaule du malade et son poignet à des douches d'air chaud.

Le 30 novembre, 3/4 de cm³, température 37°4. Dernière piqure.

Le 6 décembre, grosse amélioration, l'épaule a diminué de volume, plus de douleurs spontanément ou à la palpation, en s'aidant du bras droit, le malade peut amener son bras gauche à l'horizontale. Légère atrophie du deltoïde. Le poignet est également très amélioré.

Nous ne pensons pas que l'amélioration survenue dans l'état de ce malade soit à mettre sur le compte de la vaccinothérapie, mais bien sur celui des douches d'air chaud, car l'amélioration coïncide avec le début de ce traitement, et après leur application, le patient s'est toujours senti très soulagé.

OBSERVATION X.

(Due à l'obligeance de M. le Professeur Petges.)

M. B..., Maurice, 24 ans, charretier, Bordeaux. Homme vigoureux, dont le passé pathologique est cependant très chargé, il a été atteint de syphilis, au début de 1919, bien traitée par le novarsenobenzol intraveineux, du mercure, du sulfarsénol, pendant 2 ans ½.

Réaction de Wassermann, positive au début, en janvier 1922.

En février 1922, congestion pleuro-pulmonaire droite, suivie d'une pleurésie séro-fibrineuse du même côté, d'une durée de deux mois.

En août 1922, zona dorso-lombaire.

Le 15 octobre 1922, douleurs rhumatoïdes de l'articulation de l'épaule droite depuis une dizaine de jours, avec douleur élective au niveau des insertions ligamenteuses mais n'empêchant pas un travail pénible.

Le 3 novembre, a contracté dans le cours d'un coït datant d'une huitaine de jours, une blennorragie aiguë, la première qu'il ait eue, et qui, actuellement, paraît à la période d'état avec un écoulement jaune abondant. Il éprouve des cuissons en urinant et des pesanteurs dans le périnée et dans la région anale, avec spasme à la fin de la miction faisant penser à l'urétrite postérieure avec réaction au niveau du col et de la prostate. Présence de gonocoques intra et extra-leucocytaires à l'examen des frottis. Traitement : salicylate de soude, 2 gr. 50 ; bicarbonate de soude, 2 gr. 50, avec un litre de tisane de chiendent par jour.

Le 8 novembre, l'écoulement reste abondant, jaune fluide (ne paraît pas mûr). Les douleurs, la pesanteur au niveau du périnée, du rectum ont diminué, mais les mictions sont fréquentes, 2 à 3 dans la nuit en particulier.

Le 12 novembre, l'état est à peu près stationnaire, le malade se soignant d'ailleurs mal, étant obligé d'accomplir un travail pénible et ne pouvant ni ne voulant s'arrêter. Mais il signale une aggravation notable dans la douleur de l'épaule dont les mouvements sont difficiles et qui l'oblige à interrompre son travail. Spontanément et par la pression, la douleur est réellement violente et me fait craindre une localisation gonococcique au niveau de cette épaule, atteinte d'une poussée rhumatoïde antérieurement à la blennorragie.

Ayant observé dans un centre dermatologique d'Armée, en 1918, l'influence curative remarquable, et qui m'ont paru indéniable, des stock-vaccins antigonococciques, dans le cours

ou au début du rhumatisme blennorragique, je conseille un traitement de ce genre au malade qui accepte, et je lui fais, le même jour, une injection de 1/4 de centimètre cube de stock-vaccin antigonococcique de Costa, dont il me reste huit ampoules.

2° injection, le 14 novembre, de 1 cm³.

3° — 16 — 1 — 1/2.

Le malade accuse une diminution très notable de la douleur de l'épaule que je n'ose attribuer à la vaccination, car il continue à prendre les paquets quotidiens de 2 gr. 50 de bicarbonate et de salicylate de soude. Mais il me signale, en même temps que la douleur à la miction, les pesanteurs périnéo-anales, et le tenesme modéré qu'il ressentait antérieurement s'atténuent d'une façon nette; le pus s'est en effet modifié, il n'est plus aussi jaune et prend une apparence laiteuse, il est beaucoup moins abondant, il est filant, d'aspect muqueux et il contient des gonocoques plus claisemés que dans le premier examen, peu d'extra-cellulaires, la plupart intra-cellulaires. Les leucocytes sont moins nombreux. Présence de fibrine abondante.

4° injection, le 18 novembre, de 2 cm³.

5° — 21 — 2 —

La douleur a disparu à peu près complètement au niveau de l'épaule, l'écoulement est devenu muqueux, de couleur laiteuse, presque transparente, il se réduit à une grosse goutte, perceptible deux à trois heures après une miction.

6° injection, le 23 novembre, de 2 cm³. L'amélioration s'accuse.

7° injection, le 24 novembre, de 2 cm³. La douleur de l'épaule est insignifiante, le travail, repris depuis quelques jours, est facile, et l'écoulement se réduit à une petite goutte, grosse comme une tête d'épingle en laiton, opaline, quelques heures après les mictions. Les signes d'inflammation, objectifs et subjectifs, du canal de l'urètre et de la région génitale ont disparu.

2 décembre : Le malade revient après quelques jours d'absence durant lesquels il n'a pu se traiter, il ne se plaint

plus de l'épaule ni du canal urétral qui est encore humide avec une petite gouttelette opaline, quelques heures après les mictions et le matin au lever, ne contenant pas de gonocoques, mais des cocci variés et quelques bacilles indéterminés. Dans l'impossibilité où il se trouve de venir régulièrement, je lui conseille de prendre des capsules de Santal et de faire des injections de permanganate et de cyanure de mercure à un pour 1000, mélangés extemporanément, matin et soir.

Cette observation n'implique pas la guérison de la blennorragie, mais une amélioration des plus remarquables, telle que j'aurais pu l'espérer au point de vue des phénomènes blennorragiques gonococciques aigus. Guérison complète, ou amélioration remarquable, cette observation me paraît assez importante pour que dans la suite j'essaie à nouveau systématiquement la vaccination antigonococcique dans des cas analogues. En ce qui concerne l'épaule, coïncidence ou relation de cause à effet, les phénomènes douloureux et d'immobilisation involontaire de l'articulation ont cédé pendant le cours de la vaccination, comme si l'hypothèse clinique d'une fixation gonococcique sur une articulation déjà malade s'était vérifiée.

CONCLUSIONS

I. — La recherche d'un traitement efficace de la blennorragie constitue encore une nécessité : la multiplicité des méthodes, internes ou externes, mises en œuvre contre cette maladie démontre leur insuffisance, aussi bien que le nombre des blennorragies chroniques, ignorées ou connues.

II. — La blennorragie produit chez les sujets qui en sont atteints, des réactions humorales spontanées qui sont sans doute les meilleurs facteurs de la guérison, ainsi qu'on peut le déduire des bons effets des vieux traitements (méthode classique du « laisser couler ») et de la vie éphémère des méthodes modernes qui se succèdent, promettent et meurent. La méthode de Wright permet d'espérer la création de réactions vaccinales provoquées, analogues, par la vaccinothérapie antigonococcique, au moyen d'auto-vaccins ou de stock-vaccins.

III. — Les résultats de la vaccinothérapie antigonococcique, efficaces dans certaines complications, ne sont pas encore formels dans la blennorragie aiguë et subaiguë à forme prolongée.

IV. — Au fur et à mesure que les techniques de préparation des vaccins antigonococciques se perfectionnent, les résultats deviennent plus prometteurs.

V. — La vaccinothérapie de la blennorrhagie aiguë ou subaiguë par les autres vaccins au sulfate de magnésie à 10 p. 1000, chauffés à 100° pendant 10 minutes, et certains stock-vaccins, mérite d'être essayée systématiquement chaque fois que les circonstances le permettent ; elle constitue un facteur non négligeable de guérison à côté des traitements classiques employés simultanément.

Vu, bon à imprimer :

Le Président,

D^r A. POUSSON.

Vu :

Le Doyen,

D^r C. SIGALAS.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 5 Décembre 1922.

Le Recteur de l'Académie,

R. THAMIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ASCH. — Valeur diagnostique et thérapeutique des sérums et vaccins pour le traitement des affections gonococciques. (IV Congrès de la Société Allemande d'Urologie, Berlin, 1913), in *Journal d'Urologie*, 1914.
- AUBURTIN. — Les principes de la vaccinothérapie. *Progrès Médical*, n° 20, 14 mai 1921, p. 211.
- BARBELLION. — Rapports et compte rendus de l'Association Française d'Urologie, octobre 1918.
- Gonococcisme latent. Recherche. Traitement. *Association Française d'Urologie*, 10 octobre 1919.
- BARBELLION ET LEBRETON. — Gonococcisme latent. Recherche. Traitement. *Revue de chirurgie de Paris*, 1919, p. 752.
- BARIL ET CREUZÉ. — *Paris médical*, 8 mars 1919, n° 10.
- BAUR. — La cytologie uréthrale. *Rev. de Path. comparée*, n° 171, octobre 1920, p. 220.
- BRAILLON. — Injection blennorragique et microbisme latent. *Bull. et mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1915, xxxix, p. 928.
- BROUN. — The treatment of acute gonorrhœal epididymitis by anti diphteric serum. *J. Roy. Nav. Med. Serv.* London, 1918, 69-74.
- CAMUS. — Le temps nécessaire à l'apparition de la propriété antivirulente des sérums est fonction de la quantité de vaccin inoculé. *C. R. Acad. des Sc. Paris*, 1917, 893-896, CLXIV.

CATTIER. — Traitement de la blennorrhagie.

— L'orientation du traitement de la blennorrhagie
Progrès Médical, 26 février 1921, p. 89.

CHAUFFARD. — *Journal des Praticiens*, 1921, n° 43, p. 623.

CHAUVET. — Sérum et vaccin dans les complications aiguës de la blennorrhagie. *Monde Médical*, août 1919.

CHERRY ET SALVATOR DI PALIMA. — *The Journal of the Amer. Med. Assoc.*, 4 juin 1921, (in *Journal d'Urologie*, 1921, tome XII).

COMBY ET CODAT. — Traitement de la vulvo-vaginite des petites filles par le vaccin anti-gonococcique. *Archives de Méd. des enfants*, 1914.

W. V. CORBETT and T. E. OSMOND. — Some observations on the treatment of gonorrhœa with detoxicated vaccine. *Lancet* August, 14-1920.

CORDIER. — Les dangers de l'autosérothérapie. *Bull. Génér. de thérap.*, 1920, p. 105.

COSTA. — Sur l'emploi de la formaldéhyde pour la préparation des vaccins inanimés. *Bulletin Acad. Méd.*, 20 juillet 20, p. 55.

— *Marseilles Médical*, 1^{er} décembre 1919.

— — 15 janvier 1920.

— — 15 février 1920.

— Les vaccins bactériens formolés. *Presse Médicale*, n° 15, nov. 1922, p. 985.

CRUVEILHER. — *Lancet*, 1913, p. 1311.

— Fascicule II, tome III, des *Archives Urologiques* de la clinique de Necker.

— Virus vaccins sensibilisés. *C. R. Acad. des Sc.*, 1914, I, p. 1284.

K. A. DANILEWITCH. — Le traitement des affections gonococciques par le vaccin et le sérum. *The urologic and Cutaneous Review*, vol. XXIV, n° 4, avril 20, p. 196.

DEMONCHY. — *Société de biologie*. Séance du 28 juin 1919.

— Vaccinothérapie dans les urétrites gonococciques aiguës. *Pr. Méd*, 21 septembre 1921, n° 76.

- DENIGÈS. — Critique, au point de vue chimique, du procédé Lacombe pour le traitement par l'anhydride sulfuré des urétrites blennorragiques. *Gaz. heb. des Sciences Méd. de Bordeaux*, n° 12, 30 juin 1918, p. 92.
- DIEULAFOY. — Deux cas de septicémie gonococcique terminés par la guérison et aussitôt suivis de fièvre typhoïde. *R. Méd.*, 1909, p. 353.
- DIXON. — Essai de traitement de septicémie gonococcique par le vaccin gonococcique. *R. Médicale*, 19 mai 1909, p. 353.
- F. DIXON and H. PRIESTLEY. — The value of the complement fixation test in gonococcal infections. *Lancet*, nov. 29-1912, p. 964.
- DUHOT. — Le problème de la spécificité dans l'immunité acquise. *Gazette des Hôpitaux*, 16 juillet 1921.
- ESSERTEAU. — Contribution à l'étude microscopique du sang et du pus dans l'urétrite blennorragique. *Thèse de Bordeaux*, 1902.
- FAURE BEAULIEU. — La septicémie gonococcique prouvée par la constatation du gonocoque dans le sang circulant. *Thèse de Paris*, 1906.
- FISCH. — Traitement de l'urétrite gonococcique par l'auto-vaccin. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, Paris, 1917, 674.
- FRANÇOIS. — Le vaccin gonococcique dans les affections blennorragiques. *Arch. urologie clinique* de Necker, 1913-14.
- LUIGI FRASSI. — Sieri e vaccini nella diagnosi e nella cura delle complicanze chirurgiche della blenorragia. *Archivio Italiano di chirurgia*, vol. III, fascicule VI, juillet 1921.
- R. FRASER and DUNCAN. — The treatment of chronic gonorrhoeal rheumatism by vaccines given intravenously. *Lancet*, 1920.
- GARDNER. — Un nouveau germicide pour les infections des voies urinaires, le mereurochrome, 220. *Gaz des Hôpitaux*, 1921.

- GRIMBERG. — La vaccinothérapie antiblennorragique. *Journal de Médecine de Paris*, 4 février 1922.
- Vaccinothérapie en deux temps de l'urètre blennorragique. *L'Hôpital*, avril 1922.
- Les Auto-vaccins. *Journal de Médecine de Paris*, n° 7, 14 octobre 1922.
- GUÉPIN. — De la nécessité des cultures pour la recherche du gonocoque. *Acad. des Sciences*, 7 oct. 1907.
- HECHT. — Traitement des complications gonococciques par l'auto-vaccin et l'auto-albumine. *Presse Médicale*, 1921, p. 708.
- HELLER. — Ueber die Provokation von Gonokokken durch intravenöse Einspritzung von Gonokokkenvakzinen. *Münch. Med. Woch.*, 1917, 727.
- HERMANS (P.) ET VAN DEN BRANDEN (F.). — La vaccinothérapie du gonocoque. Bruxelles, 1920.
- JACOB. — La bactériologie antigonococcique par voie gastro-intestinale. *Thèse de Lyon*, 1916.
- JANET. — Société Française d'Urologie, 8 novembre 1920. *Journal d'Urologie*, 1913, p. 221.
- JARVIS. — La vaccinothérapie des injections gonococciques par la méthode opsonisante de Wright. *Presse Médicale*, mars 1910.
- JOBLING. — The influence of non spécifique substances on infections. *Archives of int. Med.* June, 1917, n° 6.
- LACOMBE. — Le traitement des urétrites blennorragiques chez l'homme par l'anhydride sulfureux. *Pr. Méd.*, 1918, xxvi, 5.
- F. LAGRANGE. — Deux cas d'ophtalmie purulente gonococcique traités avec succès par le vaccin de Nicolle et Blai-zot. *Bull. et mém. Soc. Méd et chir. de Bordeaux*. Séance du 12 juin 1914, p. 337.
- LANTIER. — De l'utilisation des procédés de laboratoire pour la recherche des gonocoques dans le sang des blennorragiques. *Thèse de Bordeaux*, 1907.
- LAUMONIER. — Les nouveaux traitements des gonococcies. *Bull. général de Thérap.*, 1916-17, p. 294.

- LAVENANT. — Les infections secondaires de l'urètre et les urétrites à entérocoque. *Journal d'Urologie*, 1921, p. 109.
- LEBRETON. — Dépistage des germes profonds blennorragiques chez l'homme. *L'évolution Médico-chirurg.*, novemb. 1920, p. 23.
- Le traitement des porteurs de germes blennorragiques. *L'évolution Méd.-chir.*, 1920, p. 43.
- L'auto-vaccination dans la blennorragie. XXX^e Congrès d'Urologie, Strasbourg, 1921. *Journal d'Urologie*, 1921, tome XII, p. 290.
- La gonococcie est-elle curable ? *Revue de Médecine*, 39^e année, mars 1922, p. 166.
- LE FUR. — Sur la vaccinothérapie antigonococcique. *Bulletin Médical*, 1922, n^o 11, p. 199.
- De la vaccinothérapie en urologie et spécialement dans la blennorragie. *Journal des Praticiens*, 17 décembre 1921, p. 883.
- LEGUEU. — Traitement de la blennorragie. *Revue générale de Clinique et de Thérapeut.*, 1917, xxxi, 692.
- LHUERRE. — Traitement des gonococcies aiguës et chroniques et de leurs complications par la bactério-vaccinothérapie polymicrobienne. *Thèse de Bordeaux*, 1920.
- A. LUMIÈRE. — Immunisation par injection au moyen de nouveau vaccins homogènes. *Société de Thérap. de Paris*, Séance du 12 avril 1922.
- A. LUMIÈRE et PAUL VIGNE. — Sur la bactériothérapie antigonococcique empruntant la voie gastro-intestinale. *Bull. général de Thérap.*, p. 32, année 1916-17.
- A. LUMIÈRE et CHEVROTIER. — *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, fév. 1914.
- G. LYON. — Ce que tout médecin doit connaître de la vaccinothérapie. *Bulletin Médical*, n^o 32, 1922.
- MADERNA. — La déviation du complément dans les affections blennorragiques aiguës ou chroniques. *P. Méd.*, novembre 1919.
- W. MAGNER. — La déviation du complément dans la blennorragie. *Lancet*, 17 juillet 1920, p. 123.

- CARLOS MAININI. — L'action du vaccin gonococcique sur les arthrites à gonocoques. *Presse Méd.*, 1908, n° 5, p. 40.
- MALETERRE. — Sérums et vaccins dans le traitement actuel du rhumatisme et de l'orchite blennorragiques. *Thèse* de Paris, 1913.
- MARSAN. — La vaccinothérapie et la sérothérapie antigonococciques. *L'Hôpital*, janvier 1922.
- MARTIN. — Diagnostic de la guérison de la blennorragie chez l'homme. *Revue Médicale Française*, n° 2, avril 1922.
- MAUTÉ. — Ma pratique de la vaccinothérapie.
- MÉTALNIKOV. — L'anaphylaxie et l'immunité. *Annales de l'Institut Pasteur*, septembre 1922, n° 9.
- MINET. — *Société Française d'Urologie*, 13 décembre 1920.
— *Société de Médecine de Paris*, 10 juin 1921.
- NICOLAS. — Traitement des infections vénériennes.
- C. NICOLLE. — *Le praticien*, février 1914.
- C. NICOLLE et BLAIZOT. — Communication à l'Académie des Sciences, octobre 1913, tome II, p. 1009.
- Oraison. — Rapport au Congrès d'Urologie, 1917.
- OSMOND. — Complement fixation in gonorrhœa. *Lancet*, 10 juin 1922.
- PARISOT. — Réactions locales à l'inoculation d'auto-vaccins. Comptes rendus, Société de Biologie, A. 1922, tome I, p. 400.
- PARISOT et SIMONIN. — Etude sur la vaccinothérapie par les auto-vaccins. *Revue de Médecine*, n° 7, 1922.
- PERVÈS. — Le contrôle de la guérison des blennorragies. *Thèse* de Bordeaux, 1921.
- PINEO and BAILLIE. — The treatment of gonorrhœa by pus vaccines. *Lancet*, march. 29-1919, p. 508.
- POMPEANI. — *Thèse* de Paris, 1898.
- POUSSON. — Précis des maladies des voies urinaires, Doin, 1917.
- A. H. PRIESTLEY. — The complement fixation test in gonococcal infections. *Lancet*, may 10-1919, 787.

- RAMOND et CHARLET. — Numération des gonocoques en série au cours de la blennorrhagie urétrale aiguë chez l'homme. De l'essai de son application à la détermination du pronostic et de la thérapeutique de la maladie. *Bull. et mém. Soc. Méd. d. Hôp. de Paris*, 1917-1919, 1103.
- RENAUD BADET. — Etat actuel de la vaccinothérapie antigonococcique. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, fév. 1920.
- G. H. RICHARD. — Vaccinothérapie et sérothérapie antigonococcique. *Journal d'Urologie*, 1921, tome XII, p. 593.
- SALLE. — Sérothérapie et vaccinothérapie de la blennorrhagie. *Thèse de Lyon*, 1913.
- SEZARY. — Remarques sur la vaccinothérapie antigonococcique. *Progrès Médical*, n° 20, 14 mai 1921.
— *Société Médicale des Hôpitaux*, 12 avril 1921.
- GEOFFREY SHERA. — Methods of choice in immunity. *Lancet*, nov. 22-1919, 909.
- STÉRIAN. — Essai sur la sérothérapie antigonococcique polymicrobienne. *Journal d'Urologie*, t. XI, n° 2.
- DAVID THOMSON. — Note on detoxicated vaccines. *Lancet*, march, 8-1919, p. 374.
— Detoxicated vaccines, with special reference to gonorrhœa nasal and bronchial catarrh, and influenza. *Lancet*, june 28-1919, 1107.
- TORREY. — *Journal of Medical Research.*, nov. 1907, XVI, 329, déc. 1907, XVII, 263.
— A story of natural and acquired immunity of Guinea Pigs to the gonococcus. *Journal of Med. Res.* XVIII, 347.
- VALLET. — Vaccinothérapie par les auto-vaccins auto-sensibilisés. *Comptes rend. Société Biolog.*, 1921, t. I, p. 5.
- WARDEN. — Rôle du staphylocoque dans la gonorrhée. *Journal of infectious diseases*, july, 1913.

LÉVY WEISSMANN. — La gonococcie latente chez l'homme. *Journal des Praticiens*, n° 47, p. 775.

F. WIDAL, P. ABRAMI, E. BRI^{er}AUD. — Considérations générales sur la protéinothérapie et le traitement par le choc colloïdo-clasique. *Pr. Méd.*, 5 mars 1921.

Gonorrhœa of genito urinary passage. Medical Society of London. *Lancet*, feb. 8-1915, p. 221.

Detoxicated vaccines. *Lancet*, june 28-1919, 1123.

La vaccinothérapie des annexites, par J. L. *Journal des Praticiens*, n° 25, 24 juin 1922, p. 409.

